

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU  
**MÉTABOLISME**  
ET DE LA  
**THÉRAPEUTIQUE CALCIQUE**

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Décembre 1933*

PAR

**Pierre-Jean-Laurent QUINQUIS**

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à LANNION (Côtes-du-Nord), le 9 juin 1911.

|                        |   |                              |            |
|------------------------|---|------------------------------|------------|
| Examineurs de la Thèse | { | MM. MAURIAC, professeur..... | Président. |
|                        |   | PETGES, professeur.....      | Juges.     |
|                        |   | DAMADE, agrégé.....          |            |
|                        |   | DELMAS-MARSALET, agrégé.     |            |

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933







UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU  
**MÉTABOLISME**  
ET DE LA  
**THÉRAPEUTIQUE CALCIQUE**

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Décembre 1933*

PAR

**Pierre-Jean-Laurent QUINQUIS**

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE.

Né à LANNION (Côtes-du-Nord), le 9 juin 1911.

|                        |   |                              |            |
|------------------------|---|------------------------------|------------|
| Examineurs de la Thèse | { | MM. MAURIAC, professeur..... | Président. |
|                        |   | PETGES, professeur.....      | Juges.     |
|                        |   | DAMADE, agrégé.....          |            |
|                        |   | DELMAS-MARSALET, agrégé.     |            |

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,  
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER, BEILLE, CASSAËT

## PROFESSEURS

|                                                 | MM.          |                                               | MM.        |
|-------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|------------|
| Clinique médicale.....                          | MAURIAC.     | Zoologie et parasitologie.....                | MANDOUL    |
| id.....                                         | DUPÉRIÉ.     | Médecine expérimentale.....                   | N.         |
| Clinique chirurgicale.....                      | CHAVANNAZ.   | Clinique ophtalmologique.....                 | TEULIÈRES. |
| id.....                                         | BÉGOUIN.     | Clinique chirurg. infantile et orthopédie..   | ROCHER.    |
| Pathologie et thérapeutiques générales...       | CARLES.      | Clinique gynécologique.....                   | GUYOT.     |
| Clinique d'accouchements.....                   | ANDÉRODIAS.  | Clinique méd. des maladies des enfants..      | CRUCHET.   |
| Anatomie pathol. et microscopie clinique.       | SABRAZÈS.    | Chimie biologique et médicale.....            | DELAUNAY.  |
| Anatomie.....                                   | VILLEMIN.    | Physique médicale et pharmaceutique....       | SIGALAS.   |
| Anatomie générale et histologie.....            | G. DUBREUIL. | Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques. | BONNIN.    |
| Physiologie.....                                | PACHON       | Clinique des malad. cutanées et syphilitiques | PETGES.    |
| Hygiène.....                                    | LEURET.      | Clinique des maladies des voies urinaires.    | DUVERGEY   |
| Médecine légale et déontologie.....             | LANDE.       | Clinique des malad. nerveuses et mentales.    | ABADIE.    |
| Electroradiologie et clin. d'électricité médic. | RÉCHOU.      | Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....        | PORTMANN.  |
| Chimie.....                                     | CHELLE.      | Toxicologie et hygiène appliquée.....         | LABAT.     |
| Botanique et matière médicale.....              | GOLSE.       | Hydrologie thérapeutique et climatologie..    | CREYX.     |
| Pharmacie.....                                  | DUPOUY.      | Clinique dentaire.....                        | CAVALIÉ.   |

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).  
PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).  
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

|                        | MM.              |                                             | MM.       |
|------------------------|------------------|---------------------------------------------|-----------|
| Anatomie.....          | DUBECQ.          | Chirurgie générale.....                     | CHARRIER. |
| id.....                | DUFOUR.          | id.....                                     | LOUBAT.   |
| Physiologie.....       | FABRE.           | Obstétrique.....                            | RIVIÈRE.  |
| Médecine générale..... | AUBERTIN.        | Ophtalmologie.....                          | BEAUVIEUX |
| id.....                | DAMADE.          | Physique médicale.....                      | N.        |
| id.....                | PIÉCHAUD.        | Dermatologie et syphiligraphie.....         | JOULIA.   |
| id.....                | DELMAS-MARSALET. | Oto-rhino-laryngologie.....                 | N.        |
| id.....                | N.               | Chimie générale pharmaceut. et toxicologie. | VITTE     |
| id.....                | N.               |                                             |           |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

|                                                                                                 | MM.              |                                          | MM.                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| Médecine opératoire.....                                                                        | PAPIN.           | Puériculture.....                        | FAUGÈRE.                 |
| Physiologie.....                                                                                | FABRE.           | Démonstrations et préparations pharmac.. | N.                       |
| Pathologie médicale.....                                                                        | DELMAS-MARSALET. | Zoologie et parasitologie.....           | R. SIGALAS.              |
| Accouchements.....                                                                              | RIVIÈRE.         |                                          |                          |
| Ophtalmologie.....                                                                              |                  |                                          | MM. CABANNES (en congé). |
| Ortopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. |                  |                                          | N.                       |
| Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....                     |                  |                                          | GOURDON.                 |
| id..... Clinique dentaire.....                                                                  |                  |                                          | DELGUEL.                 |

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE

---

A MA MERE

---

A MA FEMME

---

A MES GRANDS-PARENTS

A MES ENFANTS

---

A MES FRERES

---

A MON BEAU-PERE ET A MA TANTE

---

A MES MAITRES DE L'INSTITUTION SAINT-JOSEPH  
DE LANNION

---

A MES MAITRES DE L'ECOLE ANNEXE DE BREST

---

A MES MAITRES DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE  
DE SANTE DE LA MARINE DE BORDEAUX

---

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine  
et des Troupes coloniales,  
Commandeur de la Légion d'honneur,  
Croix de guerre,  
Officier de l'Instruction publique.*

---

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE LA MARINE BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine  
et des Troupes coloniales,  
Officier de la Légion d'honneur,  
Croix de guerre,  
Officier de l'Instruction publique.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux.*  
*Médecin des Hôpitaux,*  
*Chevalier de la Légion d'honneur,*  
*Croix de guerre,*  
*Officier de l'Instruction publique.*

Qu'il veuille trouver ici l'expression de  
notre profonde reconnaissance pour le  
grand honneur qu'il nous a fait de bien  
vouloir présider notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU  
**MÉTABOLISME**  
ET DE LA  
THÉRAPEUTIQUE CALCIQUE

---

AVANT-PROPOS

---

Le sujet que nous avons choisi pour notre thèse de fin d'études médicales est parmi ceux qui s'offrent aux biologistes un des plus mystérieux et des plus arides. Les travaux que le métabolisme calcique a suscités sont innombrables, et il est vain de notre part de prétendre apporter quelque contribution à la somme des recherches qui ont tenté de l'éclaircir.

Nous désirons seulement faire le point des études de plus en plus nombreuses, condenser en une revue générale les résultats et les données qui paraissent fermement acquis et montrer ce qui reste encore en discussion.

Nous diviserons notre ouvrage en cinq parties :

1° INTRODUCTION. — Nous exposerons sommairement les diverses fonctions attribuées au calcium en physiologie.

2° PREMIÈRE PARTIE : *Le métabolisme normal*. — Nous étudierons les apports calciques dans l'alimentation, les excréctions et la calcémie. Ensuite les variations de ce métabolisme au cours de la croissance, de la grossesse et de l'allaitement, en un mot dans les conditions physiologiques.

3° SECONDE PARTIE : *Le métabolisme dans les cas pathologiques*. — Nous insisterons sur le métabolisme dans les lésions parathyroïdiennes et dans les maladies des os, et nous passerons rapidement en revue les autres affections dans lesquelles le métabolisme calcique est susceptible de subir des variations.

4° TROISIÈME PARTIE : *La régulation calcique*. — Etant données les variations de ce métabolisme, nous étudierons les organes qui président à la régulation et à la fixation du calcium dans l'organisme.

5° QUATRIÈME PARTIE : *La thérapeutique calcique*. — Nous indiquerons brièvement la mise en œuvre de la thérapeutique calcique et nous en donnerons les principales indications.

Nous tirerons ensuite les *conclusions*.

---

## INTRODUCTION

---

Le rôle extrêmement important du calcium dans l'organisme s'exerce sur plusieurs fonctions.

Nous le voyons indispensable dans la coagulation du sang, la coagulation du lait et l'activation des ferments digestifs. C'est son rôle diastasique.

Il calme l'hyperexcitabilité du système neuro-musculaire, apaise les phénomènes convulsifs. Il agit sur le système autonome de la vie végétative et contribue à maintenir l'équilibre entre le sympathique et le parasympathique. C'est son rôle sédatif.

Il protège la vie des cellules en contribuant à maintenir l'équilibre entre les divers électrolytes qui régissent la vitalité du protoplasma et en empêchant l'action des agents extérieurs. C'est son rôle antitoxique.

Il exerce son action sur la sécrétion rénale et sur certains troubles du fonctionnement rénal. C'est son rôle diurétique.

Enfin il exerce un rôle statique dans la constitution du squelette, et par son action ossifiante et les dépôts qu'il forme dans certaines régions du corps, il peut contribuer à la localisation de certaines affections, comme la tuberculose.

Nous n'avons pas ici la prétention de faire un chapitre complet de physiologie sur les différentes actions du calcium dans l'organisme. Nous désirons seulement tracer à grands traits le schéma de son action afin de faciliter la compréhension de sa pathologie.

## LE RÔLE DIASTASIQUE DU CALCIUM.

### *Le rôle dans la coagulation du sang.*

On connaît le mécanisme de la coagulation du sang. Lorsqu'il y a coagulation, il se forme au fond du vase dans lequel on reçoit le sang un caillot constitué par de la fibrine emprisonnant les globules blancs et rouges.

Cette fibrine est formée au moment de la coagulation; elle préexiste dans le sang sous forme de fibrinogène; le fibrinogène est précipité sous l'action de la thrombine ou plasmine, substance complexe résultant de l'union de trois éléments : le sérozyme, le cytozyme produit par les leucocytes, les plaquettes et les tissus et enfin les sels de calcium. L'union de ces trois éléments constitue la thrombine dont l'action sur le fibrinogène entraîne la formation de la fibrine.

C'est à la suite des travaux d'Arthus et Pagès, de Pekelharin et d'Hammerstein que fut découvert ce rôle indispensable des sels calciques et ils ont, de plus, énoncé que les sels calciques doivent se trouver à l'état dissous par l'expérience qui consiste à faire précipiter le calcium sous l'action de l'oxalate de soude ou du citrate de soude. Dans ces conditions, la coagulation ne peut plus se produire, et il suffit d'ajouter une faible quantité de solution calcique pour que la fibrine se forme rapidement.

Tous les auteurs n'admettent pas la théorie de Bordet et Delange que nous venons de résumer. C'est ainsi que Nolf et Lumière tiennent la coagulation pour un phénomène ressortissant de la précipitation de colloïdes par suite de la rupture d'un équilibre. Mais, pour autant, ils ne nient pas le rôle indispensable des sels calciques dans ce phénomène.

### *Le rôle dans la coagulation du lait.*

Le calcium est également indispensable dans la coagulation du lait. On sait que le lait précipite sous l'influence de la présure. Ce ferment dédouble la caséine du lait en para-

caséine et en une substance analogue aux albumoses. Or, la paracaséine ne peut précipiter qu'en présence de sels calciques et dans les conditions normales, le lait en contient toujours une grande quantité. Mais si on supprime cette quantité en la précipitant par l'oxalate de soude ou tel autre sel doué des mêmes propriétés, on empêche le lait de se prendre en masse, et le lait reste liquide bien que le dédoublement de la caséine ait eu lieu.

L'addition d'une légère quantité de calcium rend à ce liquide sa faculté de coagulation.

#### *Le rôle dans l'activité des ferments digestifs.*

D'après les expériences de Delezenne, le suc pancréatique, qui, normalement, pour digérer les albumines, doit rencontrer l'entérokinase, peut remplir son rôle protéolytique en l'absence de kinase et en présence de sels calciques. De même, la kinase intestinale peut remplir son rôle en l'absence de suc pancréatique, à condition que le calcium soit présent. Mais lorsque les sels de calcium sont précipités par de l'oxalate ou du fluorure de soude, cette digestion ne peut se faire. Les sels de calcium sont en cette action absolument spécifiques et les autres métaux qui possèdent des parentés avec lui, comme le magnésium, le baryum et le strontium, ne le peuvent remplacer.

Il existe pour cette action une dose optima; une partie de la quantité de calcium sert à neutraliser les phosphates et les carbonates présents dans le suc pancréatique. Cette action neutralisatrice est remplie par les métaux, comme le Mg, Ba et Sr, qui permettent l'emploi d'une moindre dose de calcium.

#### *Quel est le mécanisme de ce phénomène ?*

D'après Delezenne, les sels calciques ne peuvent agir comme la kinase intestinale, car celle-ci, même après oxalatation, est active. Si on filtre le suc pancréatique sur une membrane en collodion, il n'est plus activable par les sels de calcium,

alors qu'il est encore activable par la kinase. Il y a donc séparation du fait de la filtration d'une substance qui, combinée aux sels calciques, se transforme en un agent doué des mêmes propriétés que la kinase. On peut se demander si cette substance n'est pas une substance mère de la kinase et les sels calciques ne sont-ils pas l'agent qui les transforme en kinase. Ce phénomène serait ainsi plus ou moins analogue à la formation du fibrin-ferment.

Le même phénomène intervient dans la digestion du lait, par le lab-ferment. Les sels calciques sont encore absolument nécessaires et spécifiques, mais ils ne le sont plus lorsqu'il s'agit de la coagulation du lait pour laquelle ils doivent exister en plus grande quantité.

#### LE RÔLE SÉDATIF DU CALCIUM.

Diverses expériences établissent que l'absence de calcium dans les humeurs et dans les cellules nerveuses entraîne un état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire. C'est ainsi que dans la tétanie, où il y a une hypocalcémie importante, le système nerveux se trouve dans un état d'irritabilité extrême, de même dans tous les cas où l'expérimentation détermine un état d'hypocalcémie généralisée ou une diminution des ions calciques dans les cellules nerveuses, par exemple, l'injection d'oxalate de soude dans la substance cérébrale.

Par contre, l'administration de calcium dans ces états diminue l'irritabilité et entraîne une sédation des phénomènes convulsifs. On connaît et nous la verrons plus loin l'action remarquable des sels calciques dans la tétanie. Ils ont été administrés avec succès dans l'épilepsie, l'éclampsie, et dans le cas de l'expérience ci-dessus relatée, il suffit d'appliquer contre le cortex une solution calcique pour calmer immédiatement les phénomènes d'hyperexcitabilité.

*Quel est le mécanisme intime de cette action ?*

Ce sont les expériences de Loeb qui ont fourni les premières explications. L'excitabilité est sous la dépendance de

l'ion sodium. Si le sodium se trouve seul dans un organe contractile ou si le liquide de perfusion qui le baigne ne renferme que du sodium, le fragment d'organe bat d'une façon rythmique. Si on ajoute au liquide des ions calciques, les contractions cessent et elles ne reprennent que sous l'action d'un excitant. Ainsi, dit Loeb, si nous ne possédions pas de calcium dans nos humeurs, nos muscles battraient de façon spasmodique; mais la présence de calcium entrave cette activité désordonnée et ne la laisse se manifester que sous l'action des excitations spécifiques.

La diminution du calcium entraîne une prépondérance du sodium dans le milieu cellulaire, et les muscles, sous cette action sodique, sont agités de spasmes.

De cette explication il faut retenir que l'action musculaire est sous la dépendance d'un mélange exactement équilibré d'électrolytes, que, si l'un d'entre eux vient à subir une diminution, l'action qui se manifestera sera celle des électrolytes restants.

#### *Le rôle sur le système neuro-végétatif.*

A la suite des travaux de Zondeck, Daniélopou, Popesco et Inotesti, on a acquis la conviction que le calcium joue un rôle dans la vie végétative.

Zondeck a le premier émis l'idée que le calcium aurait une action sympathique et que le potassium aurait, au contraire, une action parasympathique. Toute action calcique serait analogue à une action sympathique et toute action potassique à une action parasympathique.

On remarque, selon Popesco, que l'injection de faibles doses de calcium dans les veines produit des phénomènes tels qu'une augmentation de la glycémie et de la tension artérielle, une accélération du pouls et de la respiration, une légère mydriase, tous phénomènes analogues à ceux que détermine l'excitation du sympathique.

Mais si la dose injectée est plus forte, il y a baisse de la glycémie, une modification à peine appréciable de la tension

artérielle dans le sens de l'augmentation, un ralentissement du pouls, de la respiration et du myosis, tous phénomènes qui relèvent d'une excitation du vague.

On voit donc que le calcium obéit à la loi de l'amphotropisme, telle qu'elle a été énoncée par Daniélopolu, à savoir que toute substance peut avoir des actions inverses sur le système neuro-végétatif, selon la dose à laquelle on l'administre et selon l'état du système au moment où se fait l'administration.

Les expériences de Daniélopolu confirment cette opinion, et il tire comme conclusion que le calcium à faible dose est un excitant du sympathique, tandis qu'à fortes doses il est un excitant du parasympathique.

Mais ces actions seront plus ou moins accentuées, selon l'état dans lequel se trouve le système végétatif au moment où se font l'administration et la prédominance de l'action sympathique ou de l'action parasympathique qui règlent le sens de l'activité du calcium.

Son action n'est donc qu'un compromis entre sa propriété propre et l'état du système sur lequel s'exerce son action.

#### *Le rôle dans les phénomènes anaphylactiques.*

On sait que le calcium joue un rôle thérapeutique important dans ces états. Plusieurs théories se sont efforcées d'expliquer cette action.

Pour Wright, il s'agirait dans l'anaphylaxie d'un retard de la coagulation sanguine et l'administration de calcium agirait en compensant ce retard.

Pour Lumière, il y aurait une floculation des colloïdes, le calcium empêcherait cette floculation et maintiendrait l'équilibre des micelles dans la cellule.

Enfin d'autres auteurs, se rapportant à la théorie toxique, prétendent que le calcium exercerait là une action antitoxique et, en diminuant la perméabilité cellulaire, empêcherait les combinaisons de ce toxique inconnu avec les protéines protoplasmiques.

Enfin, suivant l'hypothèse d'une action sur le système neuro-végétatif, on peut penser que le calcium agirait comme sympathicotonique à la façon de l'adrénaline, qu'il adjoindrait une action modératrice sur le système nerveux, et ferait diminuer l'intensité des accidents.

#### LE RÔLE DU CALCIUM DANS LA VIE CELLULAIRE.

Il ressort des hypothèses des auteurs que le calcium a surtout une action protectrice vis-à-vis des actions toxiques des autres métaux qui viennent troubler le fonctionnement de la cellule. L'action, antitoxique s'exercerait également vis-à-vis de certains corps qui ne sont pas des électrolytes et qui sont cependant des poisons violents du protoplasma.

L'action antitoxique vis-à-vis des métaux, comme Na, K, et en général tous les métaux, s'exerce, d'après la majorité des auteurs, du fait des modifications de la membrane sous l'action du calcium. En certains cas, d'après Matthews, le Ca augmente la perméabilité et préserve ainsi la cellule des dangers de la plasmolyse, ce qui est le cas pour le Na et le K.

L'action du calcium rend la texture membranaire plus grossière et facilite ainsi l'entrée du Na et du K pour préserver d'une augmentation d'autres métaux et rétablir l'équilibre entre les électrolytes. Pour certains autres métaux, dont les molécules ne peuvent passer à travers la membrane en raison de leur grosseur, mais qui peuvent cependant pénétrer dans la cellule en se combinant aux protéines de la couche superficielle, le calcium se combinant lui-même par avance à cette couche superficielle s'oppose à cette combinaison.

Le calcium exerce une action inhibitrice vis-à-vis de la digitale, par exemple comme l'ont prouvé les recherches de Rothrock et vis-à-vis de la physostigmine, selon Matthews, qui a obtenu l'annulation de ses effets en ajoutant au liquide de perfusion, qui contenait cet alcaloïde, du calcium.

Mc Callum a semblablement observé que l'action du cascara est diminuée lorsqu'il se trouve en présence du calcium.

### RÔLE DU CALCIUM SUR LE FONCTIONNEMENT CARDIAQUE.

Les expériences de Lingle, de Loeb et de Howell ont établi que l'augmentation de la teneur en calcium du liquide de perfusion pour un cœur de grenouille détermine une augmentation de la force des contractions cardiaques, une légère accélération du rythme, une plus grande amplitude des battements et une exagération du tonus.

Si la dose est trop élevée, il y a arrêt du cœur en systole par contracture.

Le fonctionnement de l'action cardio-inhibitrice du vague ne peut s'exercer sans la présence de calcium, ainsi que l'ont démontré Pachon et Busquet. Et il est nécessaire que ce métal soit présent en proportions nettement définies. Les sels qui le précipitent arrêtent complètement le pouvoir inhibiteur de ce système nerveux.

### LE RÔLE DU CALCIUM SUR L'ACTIVITÉ RÉNALE.

Le calcium détermine une diurèse importante, surtout dans les cas de surcharge aqueuse de l'organisme, il augmenterait les éliminations uriques urinaires et il a une action nette dans la réduction des albuminuries.

#### *L'action diurétique du calcium.*

Les œdèmes sont déterminés par la rétention de NaCl dans l'organisme. Or, la rétention de NaCl s'accompagne d'une rétention d'eau à raison de 1 litre d'eau pour 7 g. 50 de NaCl. Le calcium entraîne la fonte de ces œdèmes en déplaçant l'ion Na des liquides interstitiels, le sodium est alors éliminé par les reins et son élimination entraîne une issue aqueuse extrêmement importante pour peu que le rein ait conservé une certaine perméabilité.

Bonnamour et Imbert soutiennent que le calcium a une action sur l'épithélium des tubes contournés et que parfois

l'augmentation de la diurèse est entraînée par une augmentation de la pression artérielle dans le domaine de la circulation rénale. Mais ce fait est formellement contredit par Brull.

Il semble que, pour le moment et à défaut d'autres études, il faille s'entretenir comme conclusion au mécanisme du déplacement de l'ion Na par l'ion Ca.

#### *L'action sur les éliminations uriques urinaires.*

Sous l'influence des eaux sulfatées calciques, Viollé et Dufour ont remarqué une hypersécrétion de l'acide urique par les urines; ils ont également trouvé que l'ingestion de lactate de calcium entraîne une diminution de l'uricémie et un amendement rapide des phénomènes locaux.

On sait que l'élimination de calcium est augmentée par l'introduction dans l'organisme d'acide citrique et qu'il y a formation d'un complexe dans lequel le calcium est supprimé en tant qu'ion. Ne peut-on pas assimiler l'acide urique à cet acide citrique et conclure que les composés calciques, qu'il est susceptible de former de la même façon, faciliteraient son élimination ? Chez l'hyperuricémique, il y a un parallélisme remarquable entre la calciurie et les éliminations uriques urinaires. Tout paraît se passer chez l'hyperuricémique comme si, au moment des crises, en même temps qu'il mobilise l'acide urique, il mobilise une certaine quantité de Ca relativement peu importante et qui est vite épuisée. C'est cette mobilisation qui constitue la période critique, et une fois la combinaison réalisée, la crise terminée, l'élimination urique se fait plus aisément, du fait de cette combinaison uréo-calcique.

#### *Action dans les albuminuries.*

Il est fréquent de constater une diminution de l'albumine dans certaines néphrites en même temps qu'une diminution des œdèmes.

Les interprétations de ces faits sont diverses, mais ne laissent pas que de maintenir la question dans un certain mystère.

Pour Wright, l'albuminurie serait déterminée par un trouble de la coagulation du sang, et l'administration de calcium rétablirait les conditions normales.

Pour Teissier et Iscovesco, l'action du calcium consisterait à neutraliser les propriétés hémolytiques du sérum des brightiques et à augmenter la résistance globulaire qui subit des variations. *In vitro*, l'addition de Ca à du sérum de néphritique fait disparaître son pouvoir hémolytique.

Mais d'autres auteurs, comme Netter, voient là une manifestation du pouvoir antitoxique du calcium. La trop forte proportion du sodium dans l'organisme, et principalement au niveau des cellules rénales, entraînerait une combinaison protéines-sodium plus importante que la normale, inhiberait la fonction de ces cellules et troublerait leurs fonctions. La présence de calcium rétablirait l'équilibre entre les électrolytes et régulariserait les fonctions cellulaires.

#### LE RÔLE DU CALCIUM DANS L'OSSIFICATION.

Le calcium est indispensable pour que l'ossification se fasse normalement. Il imprègne la substance organique qui sert de support et de point d'appel pour le métal.

Les théories qui se sont chargées d'expliquer le pourquoi de la précipitation calcique au niveau de la matrice organique sont très nombreuses. Nous n'examinerons que les principales.

Pour Achard, les protéines de la matrice organique ne peuvent faire précipiter le calcium circulant dans les humeurs que si la réaction des tissus de voisinage est alcaline, condition, on le sait, favorable à la précipitation de Ca. Si la réaction est acide, les sels calciques restent en solution.

Pour Holt, Lamer et Chown, les sels de Ca existeraient à l'état de sursaturation dans le plasma; en effet, en agitant

du plasma avec du phosphate de soude solide, on détermine un dépôt de phosphate provenant du sang, puisque la quantité de Ca diminue dans le plasma sur lequel on expérimente. Ils pensent que les tissus qui entourent la matrice de l'os sont le point de départ de cette précipitation, puisqu'il y a dans cette matrice du phosphate de chaux solide.

Pour Robison, il y a dans le cartilage et les os des jeunes animaux une enzyme. Elle est capable d'hydrolyser l'éther, hexose monophosphorique, présent dans le sang normal. Les hexoses monophosphates se combinent avec le Ca, et le sel ainsi formé est hydrolysé par l'éthérase phosphorique, il y a un dépôt de phosphate calcique insoluble.

\*  
\*\*

De cette brève étude sur les fonctions du calcium, nous tirons comme conclusions :

Que le calcium exerce des actions importantes dans la vie de l'organisme, actions actives comme dans les phénomènes diastasiques, l'excitabilité neuro-musculaire, l'action antitoxique, l'action sur le rein et un rôle passif, qui est celui de l'ossification.

La perte de calcium détermine des troubles très graves, et la vie est impossible.

Il importe, dès lors, de connaître les conditions dans lesquelles le calcium est fourni à l'organisme, les formes sous lesquelles il est actif et de déterminer son métabolisme à l'état normal.

## PREMIERE PARTIE

### LE METABOLISME CALCIQUE A L'ETAT NORMAL

---

#### *Le bilan calcique.*

#### *Les variations selon les conditions physiologiques.*

#### **Alimentation et calcium.**

Le besoin de calcium est indéniable, et il est aisé d'en fournir des preuves nombreuses. Les résultats de la carence calcique montrent suffisamment que l'organisme a un absolu besoin de sels calcaires dans l'alimentation.

La détermination du besoin de calcium pour l'individu normal se fait par la méthode des bilans; nous ne nous appesantirons pas ici sur cette méthode, qui sera plus longuement exposée dans la suite. Qu'il suffise de savoir pour le moment que, comme pour toute détermination de ce genre, il y a un bilan positif où les apports dépassent les excréments et où l'organisme fait des gains. Qu'il y a un bilan négatif où l'organisme ne reçoit pas une quantité suffisante pour équilibrer ses pertes. Entre ces deux bilans, il existe un état intermédiaire pour un bilan d'entretien dans lequel les apports suffisent pour équilibrer les pertes, mais où l'organisme ne fait pas de gains. C'est la ration d'équilibre qui représente le besoin de calcium pour un individu normal.

Les divers auteurs qui se sont occupés de la question ont établi, en général, que la quantité de Ca nécessaire à l'organisme adulte pour équilibrer ses pertes varie de 0 g. 15 à 0 g. 70. Pour certains, comme Van Noorden et Shermann, la quantité indispensable est de beaucoup supérieure, et il faut au moins de 1 à 2 grammes par jour.

Shermann a établi que la ration en calcium est en concorde avec la ration en protéines, et qu'il faut 1 gramme de Ca pour 100 grammes de protéines.

La source ordinaire de calcium pour un individu normal se trouve dans les aliments et les boissons.

Nous donnons ici une table, qui montre la teneur en calcium de quelques aliments usuels. Nous constatons que le lait occupe la première place et surpasse de beaucoup les autres. Les laitages et les fromages sont également très riches en calcium. Les végétaux renferment une quantité qui les fait se placer après le lait. Les fruits et les légumes sont infiniment plus riches que les viandes ou les produits d'origine animale autres que le lait.

*Teneur pour 1.000 grammes de substance sèche  
ou par litre.*

|                            | Pour Bunge | Pour Manoussakis |
|----------------------------|------------|------------------|
|                            | Grammes    | Grammes          |
| Pain.....                  | 0,46       | 0,68 à 0,82      |
| Beurre.....                | »          | 0,29 à 0,35      |
| Viande de bœuf.....        | 0,29       | 0,20 à 0,30      |
| Cervelle.....              | 0,80       | 0,77 à 0,83      |
| Jambon.....                | »          | 0,61 à 0,83      |
| Oufs.....                  | »          | 1,40             |
| Blanc.....                 | 0,130      | »                |
| Jaune.....                 | 0,380      | »                |
| Froment.....               | 0,65       | »                |
| Seigle.....                | 0,62       | »                |
| Pommes de terre.....       | 0,100      | 0,13 à 0,19      |
| Riz.....                   | 1,030      | »                |
| Pois et fèves.....         | 1,37       | 2                |
| Lentilles et haricots..... | »          | 1 à 2            |
| Asperges, poissons.....    | »          | moins de 1 gr.   |
| Choux.....                 | 1,17       | 1 à 2            |
| Fraises.....               | 3,73       | »                |
| Poires.....                | 0,95       | 6,30 à 0,34      |
| Cerises.....               | 1,36       | 1                |
| Oranges.....               | 5,75       | »                |
| Figues.....                | 4          | »                |
| Prunes.....                | 1,66       | »                |
| Pêches.....                | »          | 0,60             |
| Lait de femme.....         | 2,43       | 1,94 à 2,27      |
| Lait de vache.....         | 15,10      | »                |

Parmi les boissons, l'eau est la plus riche en calcium. Elle renferme depuis quelques milligrammes par litre pour les eaux de montagnes et de terrains siliceux jusqu'à 50 milligrammes environ pour l'eau ordinaire et pour certaines eaux minérales calciques de 1 à 2 grammes par litre.

Dans les aliments, le calcium se présente sous deux formes : la forme minérale et la forme organique, qui comprend les sels organiques et les protéinates de calcium. Il est difficile de dire quelle est la forme la plus aisément absorbable, et ce point a suscité de nombreuses discussions. Certains auteurs, comme Achard, Weill et Guillaumin, Stewart et Percival, soutiennent que la forme organique (protéinates) est plus rapidement ou plus sûrement absorbée que les composés minéraux ou à acides organiques, parce que les protéines offrent un pouvoir de diffusion plus grand que les minéraux. Les autres, comme Brull et Maurel, prétendent au contraire qu'il n'existe aucune différence entre ces deux formes de composés, puisque, comme on le verra dans un instant, tous les composés calciques doivent passer par une phase minérale. Brull fait remarquer, de plus, que le lait renferme surtout des phosphates et des carbonates et que le nourrisson y trouve la seule source de calcium qui lui est indispensable pour constituer son squelette; par conséquent, dit-il, les composés minéraux ne doivent pas offrir à l'absorption de difficultés spéciales.

Dans l'estomac, les composés calciques sont soumis à l'action de l'acide chlorhydrique qui les transforme en chlorure de calcium soluble. Les autres acides, qui peuvent être présents dans l'estomac, peuvent dans une certaine mesure agir comme HCl. Ainsi, l'acide lactique peut donner naissance à du lactate de calcium également soluble.

Ces sels solubles ne seront absorbés qu'autant qu'ils demeureront acides, car en milieu alcalin ils se transforment en sels insolubles comme les phosphates et les carbonates. Or, on sait qu'à mesure que l'intestin tend vers sa terminaison, sa réaction devient de plus en plus alcaline. Les sels

calciques ne seront donc absorbés qu'au début du trajet tant que leur caractère acide n'aura pas été neutralisé. La présence d'acide oxalique diminue l'absorption du calcium en raison du précipité qu'il forme avec les sels de calcium.

Comme conclusion naturelle, le trajet intestinal doit être aussi acide que possible pour la meilleure absorption du calcium. On voit par là les inconvénients de certains régimes dans lesquels les alcalins sont donnés de façon trop libérale.

Brull signale un autre fait au sujet de cette absorption : c'est la saponification des graisses par les sucs digestifs. Les acides gras forment avec les sels calcaires des savons calcaires insolubles. On peut alors se demander comment la digestion des graisses n'empêche pas l'absorption du calcium par suite de la précipitation du sel calcaire et, inversement, comment cette précipitation n'entrave pas l'absorption des graisses. D'après Klinke, les sels biliaires forment avec les savons calcaires des composés diffusibles, donc absorbables, et ce serait là le mécanisme de l'absorption des sels de calcium. La présence des sels calcaires serait donc aussi nécessaire à l'absorption des graisses que celles-ci à l'absorption du calcium; le tout en présence des sels biliaires. Mais tout cela est un peu incompréhensible.

On a aussi prétendu que les graisses apportent avec elles un facteur qui influe sur l'absorption calcique : la vitamine D. On sait que l'huile de foie de morue est extrêmement riche en vitamine D; or, l'huile de foie de morue tend à acidifier le contenu intestinal des rachitiques qui est trop alcalin; aussi, dit Brull, n'est-il pas impossible que la vitamine D ait un rôle d'acidification intestinale et que ce soit ce mécanisme qui déclenche la guérison du rachitisme par une absorption calcique plus importante. Cette théorie peut être exacte, mais il ne semble pas qu'elle explique entièrement les faits, et il paraît prématuré d'attribuer à ce rôle acidifiant de la vitamine D la guérison du rachitisme.

D'autre part, de nombreux auteurs, entre autres Bernheim,

ont remarqué le rôle important des sucres dans l'absorption du calcium à la suite de leur transformation en acide lactique dans le tractus digestif et en raison de leur rôle acidifiant. Ceci peut expliquer le rôle calcifiant par excellence du lait, qui, très riche en phosphate de calcium, renferme une grande proportion de lactose qui peut favoriser l'absorption du calcium. Peut-être est-ce en vertu de cette transformation que se fait l'absorption calcique chez le nourrisson.

*Comme conclusions :* Le calcium, présent dans la plupart des aliments sous des formes différentes, est absorbé à la condition qu'au moment de l'absorption il soit sous une forme soluble. Cet état est conditionné par la réaction du milieu intestinal. Les sels directement solubles, comme le chlorure et le lactate, sont rapidement absorbés sans travail préalable. D'autre part, il se peut que la formation de savons calcaires, quoique insolubles, soit un moyen d'absorption par suite de la formation d'un complexe diffusible sous l'action des sels biliaires.

### L'excrétion du calcium.

L'excrétion calcique se fait par deux voies principales : la voie intestinale et la voie rénale. La sueur renferme peu de calcium. Mais il est un autre émonctoire dont le rôle est important, nous voulons parler du lait.

La voie intestinale est de beaucoup la plus importante, puisqu'elle élimine plus de 55 et jusqu'à 90 p. 100 du calcium totalement excrété.

Le calcium que l'on trouve dans les fèces a une triple origine :

1° *Le calcium alimentaire résiduel.* — C'est le Ca qui n'a pas été absorbé au cours de la traversée du tube digestif pour une raison ou pour une autre, mais en général parce qu'il se trouvait dans un état d'insolubilité, soit sous l'action de l'alcalinité intestinale, soit par suite de troubles gastriques diminuant la quantité de  $\text{HCl}$ , soit par suite de la forme sous

laquelle il a été fourni dans l'alimentation. Ce calcium traverse l'intestin, et il est éliminé principalement à l'état de carbonates et de phosphates;

2° *Le calcium éliminé à travers la muqueuse intestinale.*

— Nous savons à la suite des travaux de Rey que le calcium qui a été absorbé au niveau du grêle est ensuite en partie réexcrété au niveau des côlons. Une des preuves de cette réexcrétion est fournie par l'expérience suivante : l'injection d'un sel de calcium chez un animal, alors qu'il n'existe pas de calcium dans son alimentation, permet cependant de retrouver ce métal dans les matières éliminées par le tube digestif; de plus, on peut voir que, dans certaines entérites, la quantité de calcium éliminée est supérieure à la quantité ingérée;

3° *Le calcium déversé dans l'intestin par les sucres digestifs et qui n'a pas été réabsorbé.* — Cette quantité serait pour Manoussakis assez importante, puisqu'il passerait en moyenne par jour dans l'intestin de l'adulte recevant une nourriture mixte de 0 g. 15 de CaO provenant de la bile et 2 g. 90 de phosphate de Ca provenant des sucres digestifs. Une partie de ce calcium est réabsorbée, mais une autre partie est éliminée par les fèces.

Il est difficile de déterminer le calcium qui revient à chacune de ces origines. Il n'existe en cette question d'autre donnée précise que celle fournie par Stewart et Percival, qui signalent que le chat élimine par la voie colique environ 0 g. 0002 par heure; mais on ne peut évidemment se baser sur cette donnée pour dire ce qui se passe chez l'homme.

#### LE CALCIUM URINAIRE.

Il représente pour tous les auteurs le calcium qui a été absorbé et qui est éliminé à la suite de son rôle dans l'organisme.

La calciurie est évaluée par les auteurs entre 0 g. 108 et 0 g. 150 par jour.

Nous verrons, au moment de l'étude de l'influence de l'alimentation sur le bilan calcique, les rapports qui existent entre le calcium intestinal et le calcium urinaire.

### La calcémie.

Le premier dosage de la calcémie a été fait en 1863 par Robin. Depuis ce moment, les méthodes d'investigation se sont multipliées, les études poursuivies, les recherches approfondies et les théories se sont élevées de plus en plus nombreuses sur les interprétations des variations de la calcémie.

Les méthodes de dosage se réunissent sous trois titres : alcalimétrie, manganimétrie et néphélométrie.

Le principe commun de la recherche est : la précipitation du calcium par l'oxalate de soude ou d'ammonium et titrage de l'oxalate de calcium :

- soit par l'examen simple du trouble obtenu et de son intensité nuageuse (néphélométrie);
- soit par titrage de l'acide oxalique en présence de permanganate de potasse (manganométrie);
- soit par calcination du calcium oxalique et transformation en chaux vive et titrage par une solution acide de cette chaux en présence d'un indicateur coloré (alcalimétrie).

Nous n'énumérerons pas les méthodes proposées, ni leurs résultats. Qu'il suffise de savoir que les plus couramment employées sont celles de de Waard (la quantité de calcium moyenne est de 0 g. 110 à 0 g. 112 p. 1.000) :

de Mac Crudden, Kramer et Tisdall (quantité moyenne : 0,100 à 0,110 p. 1.000);

de Richard modifiée par Hirth (quantité moyenne : 0,095 p. 1.000).

Les variations constatées tiennent à la méthode de dosage et à ce fait que dans certaines, comme dans la méthode de

de Waard, il y a précipitation de magnésium en même temps que précipitation calcique. D'autres méthodes ne permettent pas précipiter tout le calcium. Il semble que la méthode la plus sûre, quoique la plus compliquée, soit celle de Hirth.

#### QUANT A LA RÉPARTITION DU CALCIUM DANS LE SANG.

Il ne semble pas y avoir de différences importantes entre le calcium plasmatique et le calcium contenu dans le sérum. Les dosages faits sur des échantillons de sérum rapidement séparés du caillot sanguin et sur le plasma hirudiné montrent des chiffres approximativement semblables aux erreurs de dosage près. Il ne faudrait cependant pas, d'après Weill et Guillaumin, avoir la même confiance dans les résultats, si on opère sur des plasma conservés à l'aide de citrate de soude.

Le globule rouge renferme-t-il du calcium ? Pour certains auteurs, il n'en contient pas, comme pour Abderhalen, Kramer et Tisdall. Mais pour d'autres, comme Rona, Weill et Guillaumin, il existerait une certaine quantité, de 20 à 30 milligrammes pour 1.000 grammes d'hématies.

Il ne semble pas que le leucocyte normal contienne une quantité appréciable de calcium. Mais le leucocyte, d'origine pathologique, en renfermerait, d'après Weill et Guillaumin, 494 miligrammes p. 1.000.

Sous quelle forme physico-chimique se trouve le calcium sanguin ?

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'il existe trois principaux états :

- Calcium colloïdal non diffusible;
- Calcium diffusible non ionisé;
- Calcium diffusible ionisé.

*Calcium colloïdal.* — Brull démontre que de toute nécessité une partie du calcium sanguin doit être unie aux albumines, car, dit-il, si on tente de constituer une solution contenant autant de Cl, CO<sup>2</sup>, SO<sup>4</sup>, Na, Ca et Mg que le plasma, le

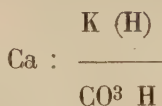
calcium précipitera, parce que très peu soluble en milieu alcalin en présence de phosphates et de bicarbonates. Pour le maintien en solution, le pouvoir solubilisant des protéines est nécessaire; il se forme des protéinates de calcium en raison de la fonction acide de ces corps d'autant plus grande que le Ph du milieu est plus éloigné du point isoélectrique des protéines, auquel point le Ph est à 4,80. A ce point isoélectrique, les protéines ne réagissent plus (Van Slyke, Wu et Mc Léan). Or, d'après Rona et Petow, la proportion du calcium colloïdal du plasma varie avec le Ph, comme s'il s'agissait d'un protéinate. De même, dans les solutions de protéines purifiées, la proportion de Ca colloïdal varie en raison directe de la teneur en protéines.

La proportion du Ca colloïdal dépend donc du Ph et de la teneur en protéines, mais aussi, d'après Brull, Marrack et Thacker, de la calcémie totale.

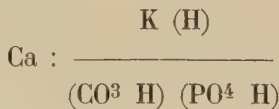
Normalement, il existe de 30 à 40 p. 100 de calcium sous l'état colloïdal. La nature chimique de ce Ca colloïdal est encore indéterminée.

Sous quelle forme se trouve le reste du *calcium sanguin* ?

Certains auteurs admettent qu'il est entièrement ionisé. Les recherches de Rona et Takahashi leur ont permis d'établir la formule suivante :



complétée par Behrendt :



La concentration des ions calciques est directement proportionnelle au produit de la concentration des ions H par une constante et inversement proportionnelle au produit de la concentration des bicarbonates et des phosphates.

Mais, d'après Holt, Lamer et Chown, il faudrait aussi tenir compte des autres constituants du plasma.

Dans la pratique de la mesure de la calcémie, ces formules sont très approximatives en raison de l'imprécision des corrections nécessaires.

Le *calcium ionisé* représenterait de 20 à 30 p. 100 du Ca total.

Une troisième fraction du calcium sanguin est représentée par du calcium diffusible, mais non ionisé. Est-il ionisable ou non ? Brull énumère une série d'arguments tendant à démontrer, et il est accompagné dans cette discussion par d'autres auteurs, notamment par Bigwood, Greenwald, Bernhard, que, au moins une partie de ce calcium est sous forme d'un complexe analogue aux citrates à charge électro-négative, non ionisé, diffusible, très peu ionisable et excrétable par le rein, ce qui, pour Brull, démontrerait son existence dans le sang (mais ne peut-on supposer que c'est au niveau du rein que se fait cette combinaison).

La quantité de ce calcium serait environ de 10 p. 100 du calcium total.

Il resterait encore pour Brull 10 à 20 p. 100 dont la nature chimique est inconnue, qui serait probablement du calcium ionisable, mais non ionisé. Il faudrait alors admettre que le calcium serait à l'état de sursaturation dans le sang, sous forme de carbonates ou de phosphates. Cette théorie est admise et contredite par certains auteurs,

Quel est l'état dans lequel se trouvent ces diverses formes l'une par rapport à l'autre ?

Brull pense que tout en jouissant d'une certaine indépendance, l'un par rapport à l'autre, le calcium diffusible et le calcium colloïdal se tiennent cependant dans une certaine mesure, et qu'en cas de déficit des ions calciques il se produit une mobilisation du calcium colloïdal telle que celui-ci devient diffusible et que le calcium continue à s'ioniser jusqu'à épuisement du calcium colloïdal.

Mais le calcium non ionisé, du genre complexe citrique, ne paraît pas ionisable; toutefois les ions, par certaines modifications, peuvent se transformer en ce complexe citrique, qui n'est pas réversible.

### Les bilans calciques et les variations physiologiques.

L'établissement d'un bilan en matière de métabolisme calcique se fait selon le même principe que pour les autres bilans. On fournit à un sujet une quantité de calcium donné sous telle ou telle forme. Cette quantité est soigneusement mesurée. On mesure, d'autre part, les excréctions urinaires et fécales; on y dose le calcium et on établit une relation entre l'ingestion d'une part et l'excrétion totale de l'autre. La quantité de calcium que le sujet a pu retenir ou la quantité qui lui aurait été nécessaire pour couvrir ses pertes, mais qu'il n'a pu trouver dans son alimentation est ainsi connue. Dans le premier cas, le bilan est positif; dans le second cas, il est négatif.

En pratique, l'expérience doit durer plusieurs jours pour donner le temps à l'organisme de s'adapter aux conditions alimentaires nouvelles. On marque le début de l'expérience en faisant ingérer au sujet une matière colorante ou des corps inertes, comme des pépins de raisins qui délimitent les selles correspondant au commencement.

Certains auteurs ne donnent que du lait en raison de la commodité des dosages et de l'assurance d'avoir toujours un produit homogène, car c'est évidemment là une des conditions primordiales de la bonne marche de l'expérience. D'autres auteurs donnent des aliments communs, comme du lait, des végétaux, etc.; ils assurent l'homogénéité de l'ensemble et, pour plus de sûreté, ils font des dosages sur chaque échantillon.

Les excréta sont soigneusement recueillis, et des dosages sont faits sur des échantillons homogénéisés.

Le rapport entre les ingesta et les excreta donne la mesure de ce qui est indispensable en matière de calcium à l'individu sur lequel sont faites les expériences.

VARIATIONS DU MÉTABOLISME CALCIQUE SOUS L'INFLUENCE  
DE DIVERSES ALIMENTATIONS.

*Quantité des aliments.* — La masse des aliments peut faire varier l'excrétion soit urinaire, soit intestinale, selon les propriétés excito-sécrétoires des aliments, le nombre des repas, etc.

*Qualité des aliments.* — L'alimentation influera sur le métabolisme calcique selon le degré et la facilité d'absorption qu'elle offrira à l'intestin.

On a vu plus haut le rôle des sucres et leur fonction acidifiante, facteur d'absorption.

De même, si l'on s'en tient aux dires de Brull, les graisses favorisent l'absorption, mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur cette question. En particulier, Schabad prétend que les matières grasses augmentent la quantité du calcium fécal.

L'influence des protéines dépend du degré d'utilisation de la protéine; moins cette utilisation est complète, moins le bilan calcique est favorable; c'est ainsi, par exemple, que l'albumine du blé entraîne une meilleure absorption du calcium que la caséine, et que celle-ci est supérieure au blanc d'œuf.

Certains auteurs ont, par ailleurs, remarqué que les régimes basiques, c'est-à-dire surtout composés d'aliments végétaux, causent une diminution du calcium urinaire et une augmentation du calcium fécal, preuve, disent-ils, de la rétention du calcium, mais ce fait semble plutôt dû à une diminution de l'absorption calcique au niveau de l'intestin, une plus grande quantité est éliminée du fait de l'alcalinité du régime et le facteur rénal a moins à jouer. A l'appui de cette idée il faut remarquer, en effet, que la présence d'ions acides ou de NaCl ou de NH<sub>4</sub>Cl dans le régime augmente l'absorption et la calcémie, tandis que la présence de phosphates l'empêche et ne fait pas varier la calcémie. Bogert et

Mc Kittrick prétendent toutefois ne pas pouvoir tirer de conclusions de leurs expériences.

VARIATIONS DU MÉTABOLISME PAR LA CARENCE EN CALCIUM  
DANS LE RÉGIME.

La carence totale du régime n'est pas observée, car dans tout aliment il y a une certaine quantité de Ca.

Chez l'animal adulte, la carence en ce métal détermine un bilan négatif. Il se fait un appel aux réserves constituées par les tissus les plus riches en calcium, les os principalement, il y a un épuisement progressif de ces réserves qui peut aboutir, à la longue, à un état d'ostéoporose.

Chez l'animal jeune en voie de croissance, tout se passe comme si le calcium était utilisé pour les besoins immédiats, et il ne se rend pas aux organes en formation; il se produit alors un arrêt de la croissance et des lésions osseuses analogues à celles que l'on voit dans le rachitisme.

Les excrétions urinaire et intestinale descendent à un minimum qui indique la quantité absolument nécessaire en calcium à l'organisme.

Lorsqu'on augmente progressivement la teneur calcique de ce régime carencé en calcium, on observe une augmentation progressive du calcium intestinal, alors que le calcium urinaire n'augmente pas de façon sensible.

Mais si, au lieu d'augmenter la teneur du régime en calcium alimentaire, on donne du calcium médicamenteux, il se produit certaines modifications du bilan et de la calcémie.

Les expériences de Manoussakis montrent que le bilan peut être négatif même lorsque les apports médicamenteux de calcium sont suffisants pour équilibrer ce bilan. L'organisme ne paraît pas pouvoir utiliser ce calcium médicamenteux comme le calcium alimentaire, quelle que soit la dose. Les éliminations augmentent, tant intestinales qu'urinaires.

Certains sels sont cependant mieux absorbés que d'autres, en particulier les sels solubles et acides comme le chlorure de calcium, tandis que le carbonate n'est aucunement absorbé.

Quant aux modifications de la calcémie, la majorité des auteurs fait remarquer que l'ingestion de sels calciques ne l'augmente pas ou alors il faut des doses très fortes. Mais alors cette augmentation ne dure qu'un temps très limité; il y a rapidement retour à la normale lorsque l'absorption cesse. Lorsque la calcémie était basse avant l'expérience, sous l'influence de cet apport calcique elle remonte à la normale, mais elle retombe à son niveau primitif dès que l'on cesse l'administration. Les modifications de la calcémie paraissent surtout en rapport avec l'acidité des sels que l'on fournit puisque l'on voit même l'augmentation se produire après l'absorption de  $\text{NH}_4 \text{Cl}$ . D'après Mason, l'action du chlorure serait plus marquée sur la calcémie que l'action du lactate. D'après Dorlencourt, les sels peu ou pas solubles ne modifieraient pas la calcémie. En même temps se produiraient des modifications dans l'excrétion. Pour les sels solubles comme  $\text{CaCl}_2$  et le lactate, il n'y a augmentation du Ca urinaire et diminution du calcium fécal, tandis que l'inverse s'observe lorsque l'on administre des sels insolubles.

Il est à remarquer que l'addition de certains sels, tels que les phosphates et les bicarbonates alcalins, diminuerait la calcémie de façon nette et pourrait même, à fortes doses, engendrer des troubles, témoins et résultat de cette hypocalcémie. Les citrates alcalins ne déterminent pas de troubles de la calcémie globale, mais une diminution du calcium ionisé, une diminution de la portion protéinique et une augmentation de la portion non ionisable.

Bien que ne faisant pas partie de l'alimentation, il est cependant intéressant d'étudier ici les variations de la calcémie sous l'influence des injections de sels calciques.

Les injections intraveineuses ou sous-cutanées de sels solubles déterminent une augmentation rapide de la calcémie,

mais qui est transitoire et en dix minutes pour l'hypophosphite de Ca, la calcémie revient à la normale. Si l'on ajoute à ces sels de la gomme arabique, la durée de la modification est plus longue.

L'élimination urinaire augmente notablement après cette injection, surtout après une injection intraveineuse et environ 50 p. 100 de la quantité injectée disparaît en une heure, le reste est mis en dépôt dans les tissus et dans les os. Mais ce dépôt n'est que momentané, car au bout de six à sept heures, il y a encore une augmentation de l'élimination urinaire et l'excrétion n'est entièrement terminée qu'au bout de vingt-quatre heures.

L'injection de certains sels peut diminuer la calcémie; ainsi on voit que les injections d'oxalate de soude chez le lapin sont suivies d'une légère diminution de la calcémie, qui revient ensuite à la normale si la dose injectée était légère; mais si on fait pénétrer une forte dose tout le calcium est précipité en bloc et on observe des troubles analogues à ceux de la tétanie.

#### VARIATIONS DU MÉTABOLISME AU COURS DU DÉVELOPPEMENT.

Au cours du développement, l'individu a besoin, en plus de la ration d'entretien étudiée jusqu'ici d'une ration de croissance qui sert surtout à la formation du squelette.

Le fœtus, à la fin de la grossesse, renferme environ de 30 à 50 grammes de calcium presque uniquement localisé dans les os. Jusqu'au cinquième mois, ceux-ci renferment peu de calcium; du cinquième et surtout du sixième au neuvième mois, le taux du calcium s'élève considérablement. Pendant les premiers mois de la gestation, la quantité nécessaire est relativement peu importante et pendant les deux premiers mois les besoins évalués par les divers auteurs varieraient de 0 g. 20 à 0 g. 63 par jour. Pour l'ensemble de la grossesse, Givens et Macey ont estimé que les fœtus prenaient en moyenne 0 g. 40 par jour.

Plus tard, les besoins du nourrisson ne diminuent pas. Un nourrisson de 7 kilos aurait un besoin de 0 g. 10 à 0 g. 15 par jour. Pour Matz, l'enfant de 6 à 7 ans prendrait de 20 à 20 centigrammes de calcium par jour. Pour Shermann, l'enfant de 13 à 14 ans prendrait de 0 g. 15 à 0 g. 35 par jour. Herbert pense que l'enfant normal a un besoin quotidien normal de 0 g. 20 mais qu'il faut lui en donner de 1 gramme à 1 g. 50 pour satisfaire la nutrition.

La source de calcium chez le nourrisson est le lait, soit pris au sein, soit pris au biberon. Le lait humain est beaucoup plus pauvre que le lait de vache en matière minérale et en particulier en calcium et en phosphore. Chez l'enfant au sein, tout en observant une prédominance d'élimination intestinale, il y a cependant une importante élimination urinaire de calcium. Ce fait est intéressant, car il démontre l'importance de l'absorption calcique au niveau de l'intestin, malgré la faible teneur du lait de femme en cette substance.

Chez l'enfant au biberon, l'excrétion intestinale est plus importante que l'excrétion urinaire, qui est réduite à un taux minime. Ce fait s'explique pour deux raisons : la plus grande teneur du lait de vache en calcium et une absorption minima par l'intestin qui diminue d'autant la sécrétion rénale. Il s'ensuit que, d'après Mouriquand, la rétention de calcium chez l'enfant au sein, c'est-à-dire ses gains, atteignent 70 p. 100 de la quantité qu'il absorbe, tandis que chez l'enfant qui est nourri au biberon le lait de vache ne fait gagner que 30 p. 100 du calcium total qui est absorbé.

Les recherches de Bogert et Plass ont montré que le nouveau-né présente une calcémie plus élevée que celle de sa mère. Elle paraît correspondre à un état particulier du fœtus. Cette hypercalcémie relative paraît plus prononcée chez les fœtus qui sont les plus petits. Il ne semble pas que la calcémie fœtale résulte d'un équilibre moléculaire avec la calcémie maternelle; elle est toute personnelle et correspond aux nécessités du fœtus et à un équilibre hormonal parti-

culier. C'est ainsi que deux jumeaux auront des calcémies différentes, parce que leurs équilibres hormonaux seront différents.

Quant à la calcémie au cours de l'évolution de l'individu, il y aurait, d'après Janson, augmentation de la calcémie pendant la période où l'enfant se nourrit de lait, puis viendrait une diminution qui continuerait pendant toute la vie adulte; la calcémie serait ainsi plus élevée pendant la période d'emmagasinement du calcium. Pour Jones, la calcémie est plus forte pendant les premiers jours de la vie, et elle diminue ensuite pendant la première année, et à ce moment elle atteindrait le niveau qu'elle a chez l'adulte.

Expérimentalement, une diminution de la ration calcique chez l'enfant au cours de la croissance entraîne un arrêt de la croissance et des troubles surtout osseux qui seront étudiés plus loin.

La richesse exagérée d'un régime, et en particulier l'excès d'apport calcique à partir de la mère, détermine chez le fœtus une augmentation des gains et une ossification plus active et plus poussée.

#### VARIATIONS DU MÉTABOLISME CALCIQUE AU COURS DE LA GESTATION.

La femme enceinte fournit au fœtus une quantité moyenne de 0 g. 10 de calcium par jour pour toute la durée de la gestation. Si l'on ajoute à cette perte, celles qui sont réalisées du fait de l'urination et de l'excrétion intestinale dans les conditions normales et qui sont couvertes en tout autre temps par une alimentation suffisante et qui permettent au bilan de se maintenir à un état d'équilibre, on conçoit que la femme se trouve dans un état de pertes calciques et de bilan négatif. Les preuves de ces pertes sont fournies par les phénomènes de décalcification portant soit sur les os qui présentent de l'ostéoporose et dans les cas extrêmes de l'ostéomalacie, soit selon l'opinion communément admise sur les dents qui se carieraient, et la carie dentaire est, dans le

commun des gens; considérée comme une décalcification maternelle. Le proverbe populaire est toujours en vigueur, que chaque enfant coûte une dent à sa mère. Cependant il ne semble pas, à la suite des travaux de Vignes, que les caries dentaires, même en période obstétricale, soient une preuve manifeste de décalcification.

A l'état normal, la femme devrait compenser cette perte supplémentaire en calcium par un apport suffisant fourni par l'alimentation, mais il est rare que cette éventualité se produise, surtout si on admet l'opinion de Sbermann, qui déclare que l'alimentation des civilisés est incapable de leur fournir le minéral, même dans les conditions les plus normales. Il est évident que sous l'influence des troubles digestifs, le bilan devient encore plus négatif, par suite de l'absorption insuffisante. La femme devra compenser ces pertes par un apport médicamenteux suffisant.

La calcémie porte-t-elle l'empreinte de cette décalcification?

Les avis des auteurs sont extrêmement partagés sur ce point. Tandis que pour certains il existe une hypocalcémie nette dès le début de la gestation, pour les autres, elle ne se voit que dans les deux derniers mois, et la calcémie marque à ce moment une chute importante; enfin, pour les derniers la calcémie reste pendant tout le temps dans la limite normale, tout en marquant une tendance dans la fin de la grossesse à atteindre les chiffres les plus bas. Les auteurs sont d'ailleurs unanimes à déclarer que les incidents pathologiques, comme les toxicoses de la grossesse, les néphrites et l'éclampsie accentuent cette hypocalcémie.

Certains auteurs ont prétendu trouver une relation entre la calcémie maternelle et le poids des nouveau-nés. Les femmes à calcémie élevée auraient des enfants plus lourds que celles à calcémie basse.

Expérimentalement, Vignes et Coisset trouvent qu'il y a chez le cobaye une décalcification progressive, que la calcémie des rates baisse pendant la gestation. Un examen total

des cendres de lapines pleines montre une proportion de calcium inférieure à celle que l'on trouve chez la lapine normale.

Il existe donc une décalcification nette pendant la gestation. Cette décalcification augmentera naturellement lorsque la femme sera soumise à des grossesses répétées.

#### VARIATIONS AU COURS DE L'ALLAITEMENT.

La période de l'allaitement est, pour la femme, une autre occasion de pertes calciques. L'émonctoire supplémentaire représente environ 0 g. 35 de calcium par litre de lait. Or, vers la vingt-huitième semaine, l'enfant absorbe 1 litre par jour. A moins d'apports alimentaires ou médicamenteux suffisants, le bilan sera négatif. Les lésions de décalcification commencées pendant la grossesse s'accroîtront. Toutefois, en cas de réserves insuffisantes, il se fait une autorégulation, et la quantité de calcium diminue dans le lait.

Quant à la calcémie, après la chute des derniers jours de la grossesse, il y a un relèvement au moment des suites de couches et pendant les premiers jours de la lactation, puis la calcémie retomberait à un taux inférieur à la normale jusqu'à la fin de la lactation.

#### VARIATIONS SELON LE SEXE.

Certains auteurs, Lyman en particulier, prétendent voir une différence entre la calcémie de l'homme et celle de la femme, cette dernière étant plus forte que celle de l'homme. En réalité, il ne semble pas qu'en dehors des périodes de la lactation ou de la gestation, il puisse y avoir de différences entre l'un et l'autre sexe.

Les autres variations de la calcémie que l'on a prétendu avoir constatées à l'occasion du repas, de la fatigue ou du repos, sous des conditions géographiques différentes, ne semblent pas devoir relever d'autres causes que des erreurs de dosages.

*En conclusion :*

La calcémie jouit, dans les limites physiologiques, de variations peu étendues. Le calcium que l'on trouve dans le sang est présent sous forme de phosphates et de carbonates, qui sont maintenus en solution par les colloïdes du plasma. Il est présent sous trois formes principales (calcium ionisé, calcium non ionisé et calcium colloïdal).

Ce calcium est fourni par les aliments (lait et végétaux surtout) et par les eaux de boisson.

Son excrétion est assurée par le rein et l'intestin sous forme de sels, phosphates et carbonates. Les proportions entre ces deux voies d'élimination sont variables et dépendent de nombreux éléments.

Le bilan calcique varie selon :

- l'alimentation;
- le développement;
- l'état de grossesse;
- et l'allaitement.

**Sous quelle forme le calcium est-il actif dans l'organisme ?**

Il semble que ce soit la forme ionisée sous laquelle le Ca soit capable d'exercer ses actions dans l'organisme.

*Sur le rein.* — Hamburger, observant les significations relatives des divers constituants des liquides de perfusion sur l'activité rénale remarque que le rein laisse passer le glucose, à moins que la teneur du liquide ne soit bien ajustée en Ca. Eicholz et Starling, ayant repris cette étude au moyen des circuits cardio-pulmonaires, envisagent les rôles différentes de Ca, K et des phosphates. Ils ont montré que Ca joue un rôle important sur l'excrétion des chlorures, ainsi le rein, perfusé par le circuit cardio-pulmonaire, est polyurique et n'excrète pas de chlorures, vraisemblablement parce qu'il est privé de sécrétion hypophysaire. L'addition d'un supplément de Ca au liquide lui rend le pouvoir de

les éliminer. De même le chien, rendu polyurique par l'hypophysectomie, récupère le pouvoir de concentrer les chlorures par un supplément de Ca ajouté au sang. Mais ce pouvoir disparaît lorsqu'on ajoute au sang des phosphates. Or, les phosphates déterminent une transformation de Ca en Ca colloïdal/phosphatique. C'est ainsi que Ca est nécessairement ionisé pour qu'il puisse régulariser la sécrétion rénale.

*Sur le cœur.* — A la suite des expériences de Trendelenburg, de Goebel, il fut admis que la seule forme qui agisse sur le cœur et sur le muscle strié est la forme ionisée. Mais quelques auteurs ont montré que l'addition de phosphates qui suspendent l'ionisation permet la continuation des contractions. On a alors prétendu que l'ionisation se fait au niveau de la fibre musculaire elle-même. Les expériences de Stewart et Percival ont confirmé que la seule forme ionisée est capable de faire fonctionner le cœur et que toutes variations de ses valeurs déterminent des variations dans le fonctionnement cardiaque; que, au contraire, des variations de la fraction colloïdale ne déterminent pas de variations dans le fonctionnement. La conclusion la plus certaine est que toutes les variations du Ca ionisé sont rapidement tamponnées par des variations du Ca colloïdal par suite de l'équilibre qui existe entre les formes de Ca. Et voilà alors que le Ca ionisé est désionisé par les phosphates; il y a cependant continuation de l'activité cardiaque parce que le Ca colloïdal se découple et fournit des ions.

*Dans la coagulation du sang.* — La coagulation du sang est sous la dépendance exclusive de la présence de sels calciques d'après les expériences de Pagès et Arthus et celles de Sabattani. Mais ce dernier remarque qu'il faut que le Ca soit présenté sous une forme ionisée. Les expériences de Stewart et Percival montrent que la coagulation ne dépend pas des ions, mais qu'elle ne peut se produire après que la fraction colloïdale a été entamée. Mais les expériences de Brull n'approuvent pas cette façon de voir, et il conclut que

seuls les ions calciques entrent dans le phénomène de la coagulation sanguine.

Par conséquent, des plus importantes actions du Ca il ressort et de même si on se dit que l'addition d'oxalate ou de phosphate entraîne une incapacité du Ca à activer les sucs intestinaux que seul l'ion Ca est actif dans les phénomènes biologiques.

---

## SECONDE PARTIE

### LES MODIFICATIONS DU METABOLISME CALCIQUE A L'ETAT PATHOLOGIQUE

---

Le métabolisme du calcium est troublé au cours de certaines affections, et il semble que les modifications de la calcémie tiennent une place capitale dans le syndrome humoral de certaines affections.

L'étude de ces faits est importante à double titre. D'abord elle nous fait connaître et mieux comprendre le métabolisme normal. Ensuite elle va nous permettre des conclusions thérapeutiques qui seront abordées au dernier chapitre.

Nous envisagerons d'abord les modifications les plus importantes dans les troubles parathyroïdiens; nous étudierons la tétanie et le syndrome d'hyperparathyroïdisme.

Puis nous verrons les troubles du métabolisme dans les maladies des os.

Enfin nous passerons en une revue rapide les troubles que l'on peut constater dans d'autres affections.

#### *Le métabolisme calcique dans les affections parathyroïdiennes.*

Dans toute lésion parathyroïdienne, qu'elle détermine une déficience dans le fonctionnement de ces glandes ou une augmentation de leur sécrétion, il existe un trouble du métabolisme calcique extrêmement important.

Ces troubles sont représentés en clinique par : d'une part, la tétanie, et, de l'autre, l'ostéose parathyroïdienne.

Expérimentalement, la parathyroïdectomie ou les injections d'extraits parathyroïdiens ou les greffes parathyroïdiennes réalisent d'une façon très fidèle les troubles observés en clinique humaine.

Nous verrons, d'une façon rapide, les manifestations cliniques et expérimentales de l'insuffisance parathyroïdienne et de l'hyperparathyroïdisme, et nous tirerons les conclusions qui tendront à démontrer le rôle important joué dans le métabolisme calcique par les parathyroïdes.

### L'insuffisance parathyroïdienne.

#### FAITS CLINIQUES.

##### *La tétanie.*

C'est à la suite des opérations sur le corps thyroïde que furent faites les premières constatations de tétanie et que ces faits furent, à la suite des travaux de Gley et surtout de Moussu, rapportés à leur véritable origine. La comparaison de ces faits avec certains autres connus depuis longtemps et restés inexpliqués a fourni la pathogénie que l'on cherchait dans la tétanie infantile d'apparence ossentielle.

##### *La tétanie postopératoire.*

Elle évolue sous trois formes :

*La forme suraiguë.* — Elle débute quelques heures après l'intervention; il y a des fourmillements, puis très rapidement des convulsions cloniques, puis toniques des membres; le pouls est incomptable et la mort survient en quelques heures par spasme laryngé ou contracture du diaphragme.

*La forme aiguë ou subaiguë.* — Le début a lieu vers le second jour et se manifeste par des fourmillements, des sensations de raideur passagères, quelques secousses cloniques, puis apparaissent des accidents paroxystiques, des accès de contracture, la main prend le type de la main d'accoucheur,

il existe du spasme carpopédal. Les contractures se généralisent. Il y a du spasme laryngé et phrénospasme.

La mort est fréquente, mais il y a parfois passage à la chronicité, et les accès s'espacent de plus en plus.

*La forme chronique.* — Elle consiste en phases de latence pendant lesquelles on peut mettre en évidence divers signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire; le signe de Trousseau ou de la main d'accoucheur, le signe de Chvostek, les signes de Weiss, d'Escherich, de Lust ou des péroniers.

Le signe d'Erb, ou hyperexcitabilité galvanique des nerfs moteurs, présente une constance remarquable.

La chronaxie est augmentée.

Il y a de l'amaigrissement, de l'anorexie, des troubles trophiques portant sur les dents, les poils, les ongles, les cheveux, le cristallin (cataracte endocrinienne).

Les signes chimiques sont extrêmement importants.

Ils consistent principalement en troubles du métabolisme calcique; hypocalcémie importante et hyperélimination marquée des sels calciques par les urines et surtout par les selles.

Il y a abaissement du calcium ionisé dans le sang, surtout pendant la période prémonitoire des crises.

Il y a en même temps une augmentation de la guanidine dans le sang et dans les urines.

Les crises surviennent à intervalles réguliers sous diverses influences.

La durée de l'affection est très longue et elle peut atteindre plusieurs années. La guérison survient par hyperplasie des parathyroïdes restantes.

### *La tétanie infantile.*

Elle revêt le même type.

Elle se caractérise le plus souvent par un accès brutal de contractures analogues à celles décrites dans la forme aiguë de la tétanie postopératoire, puis comme dans celle-ci s'installe un état latent caractérisé par une hyperexcitabilité

neuro-musculaire et les signes chimiques dont nous avons déjà parlé.

Le cadre de la tétanie infantile s'est singulièrement élargi. On y a fait entrer le laryngo-spasme. Escherich a voulu en faire faire partie les convulsions idiopathiques de l'enfant et quantité d'autres affections spasmodiques, mais il ne semble pas que l'on trouve tous les signes qui sont le critérium de l'insuffisance parathyroïdienne.

#### EXPÉRIMENTALEMENT.

La parathyroïdectomie faite sur les chiens détermine lorsque l'extirpation est complète une tétanie aiguë.

Les accidents surviennent au bout de deux ou trois jours pendant lesquels l'animal a perdu l'appétit, il paraît triste et inquiet. Vers le troisième jour, les troubles moteurs s'annoncent par une diminution de la souplesse des membres, du tremblement. Brusquement, un accès convulsif jette l'animal à terre, il y a des convulsions cloniques, puis toniques. L'animal, rigide, est étendu sur le côté. La nuque est en hyperextension, les quatre membres en extension, la lèvre supérieure découvrant les canines. L'accès dure quelques minutes pendant lesquelles la conscience semble abolie.

La mort peut survenir par spasme de la glotte ou du diaphragme.

Si la crise cesse, les pattes perdent de leur rigidité, et en une demi-heure l'animal reprend toutes les apparences de la normale.

Quand la parathyroïdectomie a été totale, le chien succombe en neuf jours environ. Les crises se répètent à intervalles de plus en plus rapprochées, spontanées ou déclenchées par des excitations variées. L'animal meurt dans un véritable état de cachexie.

Quand l'extirpation n'a été que partielle et que le chien a la chance de survivre au premier accès, on voit les accès s'espacer, et on observe une phase très analogue à la tétanie devenue latente de l'enfant. Les crises peuvent survenir à

l'occasion d'une perte en calcium, surtout causée chez l'animal par la gestation ou l'allaitement.

Pendant cette période latente, on peut mettre en évidence l'hyperexcitabilité par l'examen électrique des nerfs. Toutefois, il faut signaler que la tétanie expérimentale, devenue latente, ne se borne pas à un syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse. Dès que sa durée se prolonge, il s'y ajoute des troubles trophiques importants, ulcérations cutanées, chute des poils, lésions dentaires, troubles de l'ostéogénèse et même une véritable cataracte expérimentale.

L'étude chimique met en évidence des troubles des différents métabolismes. L'équilibre acide-base est rompu, il y a alcalose dans l'intervalle des crises et acidose immédiatement après les crises aiguës.

Deux constatations sont surtout importantes : l'hypocalcémie et l'hypertoxicité du sang. Ce sang est convulsivant.

Les urines et les selles contiennent une quantité anormale de sels calcaires.

On observe donc que, aussi bien chez l'homme que chez l'animal en expérimentation, la déficience parathyroïdienne entraîne un ensemble de troubles :

neuro-musculaires : hyperexcitabilité;

trophiques;

chimiques : hypocalcémie et excrétion exagérée de calcium;

### **L'hyperfonctionnement parathyroïdien.**

#### **EXPÉRIMENTALEMENT.**

Lorsque l'on conduit l'expérimentation d'une façon douce, de manière à réaliser un syndrome chronique, voici ce que l'on observe :

Il y a une augmentation du taux de la calcémie qui peut atteindre 50 p. 100 de sa valeur primitive.

Il y a une baisse de la réserve alcaline.

L'excrétion urinaire du calcium augmente dans des propor-

tions importantes. L'excrétion fécale augmente également, mais moins vite.

Il y a apparition d'asthénie et d'hypotonie.

Des lésions osseuses se montrent, qui sont constituées par une résorption de l'os qui laisse des lacunes; il y a du ramollissement, des incurvations et des déformations, des fractures multiples, remplacement de la moelle osseuse sur des zones étendues par du tissu conjonctif fibreux contenant de nombreuses cellules géantes; il y a présence de tissus ostéoïde de nouvelle formation. Toutes ces modifications font défaut chez les témoins de la même portée qui sont soumis à un régime alimentaire analogue.

Le bilan calcique est négatif.

#### AU POINT DE VUE CLINIQUE.

Ce syndrome est réalisé en clinique d'une façon qui correspond trait pour trait au syndrome expérimental. C'est ce que Barr et Bulger ont décrit sous le nom d'hyperparathyroïdie.

Il se caractérise par :

des modifications sanguines : hypercalcémie.

une hyperélimination de calcium au niveau des reins;

des troubles musculaires : tels que l'hypotonie, un affaiblissement progressif et une diminution progressive de l'excitabilité neuro-musculaire;

des troubles du squelette : tuméfactions osseuses multiples avec des tumeurs à cellules géantes, et à la radio une décalcification diffuse avec des zones kystiques.

L'analyse des os montre qu'il y a une perte considérable de Ca et qu'il y a une augmentation au moins relative des matières organiques.

Munis de ces résultats, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

L'insuffisance parathyroïdienne entraîne un trouble du métabolisme calcique, qui se caractérise par :

une hypocalcémie;

une augmentation des pertes calciques.

Ces modifications s'accompagnent d'une façon constante de troubles d'hyperexcitabilité neuro-musculaire.

Le fonctionnement parathyroïdien exagéré s'accompagne d'une augmentation considérable de la calcémie avec une élimination très exagérée. Il y a des troubles contraires à ceux que l'on observe dans l'insuffisance parathyroïdienne, c'est-à-dire une hypoexcitabilité et en plus des lésions squelettiques marquant une décalcification souvent importante.

Ces résultats sont constants.

### *Le métabolisme calcique dans les affections des os.*

Etant données les relations importantes qui unissent les os et les sels calciques, on suppose aisément que toute affection qui retentira sur les os déterminera des troubles du métabolisme, comme tout trouble du métabolisme entraînera des modifications dans le squelette.

Nous étudierons le métabolisme dans le rachitisme, l'ostéomalacie et la maladie de Recklinghausen, encore nommée ostéose parathyroïdienne.

#### **Dans le rachitisme.**

Le rachitisme est une affection très commune dans l'enfance et dans l'adolescence.

Il se caractérise :

*Cliniquement, par :*

- des nouures sur les régions diaépiphysaires des os longs;
- un chapelet costal;
- des malformations craniennes constituant le cranio-tabes;
- des troubles digestifs;
- des incurvations et des déformations osseuses.

*Radiologiquement, il y a un manque de calcification de la zone d'accroissement, de toute la zone destinée normalement à s'ossifier.*

*Anatomiquement*, par un manque d'apport calcaire à la région diaépiphysaire; la présence de tissu ostéoïde; des malformations dues à l'accroissement des cellules cartilagineuses, qui portent souvent la trace de lésions infectieuses.

*Au point de vue calcique* : Il n'y a pas de modifications appréciables de la calcémie.

L'excrétion urinaire de calcium est diminuée et l'excrétion calcique dans les fèces est augmentée.

Le poids du calcium dans les cendres des os est infiniment moins important qu'à l'état normal.

*Expérimentalement*, certaines circonstances permettent de réaliser le rachitisme :

apport calcique normal;

défaut de lumière et de certains éléments que nous verrons plus loin dans la régulation.

On peut ainsi déterminer chez le rat des lésions absolument analogues à celles du rachitisme humain.

On peut aussi le déterminer par la privation de calcium dans l'alimentation.

Au point de vue qui nous occupe, on peut se représenter le rachitisme comme une maladie dans laquelle un apport calcique important et suffisant ne peut être utilisé par l'organisme pour ses besoins.

On se trouve exactement dans le cas d'une ration insuffisante en calcium. Et le résultat sur la constitution des réserves est le même.

Expérimentalement, sous les conditions que nous avons indiquées plus haut, le calcium fourni par l'ingestion passe dans le sang, mais sur les lieux où il devrait être utilisé, il y a une impossibilité plus ou moins complète de cette utilisation; il est rejeté à l'extérieur comme devenu dorénavant inutile.

Expérimentalement, nous voyons le syndrome dans sa pureté, et cela nous permet de comprendre qu'outre la fourniture de calcium il faut un agent qui lui facilite son uti-

lisation et qui lui permette de se fixer là où il est nécessaire. Nous parlerons plus loin de cet agent indispensable.

En clinique, le syndrome est rarement aussi pur. Il est de règle que plusieurs éléments entrent dans la composition de la maladie; pour arriver à ce résultat que les sels calciques ne peuvent se déposer dans les os, il peut y avoir :

- un manque de calcium dans la ration. On a vu qu'expérimentalement, la carence calcique aboutit à des lésions analogues à celles du rachitisme;
- des troubles digestifs entraînant une diminution dans l'absorption calcique, et une moindre possibilité de constituer le squelette;
- des causes locales, infectieuses ou toxiques empêchant l'ossification;
- des causes générales diminuant la quantité de calcium dans le sang et l'empêchant d'arriver en quantités suffisantes à son lieu d'utilisation;
- des causes analogues à celles de l'expérience, c'est-à-dire une absence de lumière solaire ou l'absence d'aliments fixateurs.

En résumé, le rachitisme est une affection rarement à bilan positif, plus souvent à bilan négatif, dans laquelle le trouble primordial est une impossibilité pour le calcium de se fixer au niveau des os en raison de l'absence ou de la trop faible quantité de certains éléments indispensables.

### Dans l'ostéomalacie.

C'est une affection peu fréquente au moins dans ses formes graves, mais fréquente dans ses formes frustes, comme l'ostéoporose.

Elle est caractérisée :

*Cliniquement*, par :

- la coexistence fréquente d'une grossesse ou d'un allaitement;

le ramollissement des os, surtout des membres inférieurs et du bassin;  
les déformations et l'impotence fonctionnelle.

*Radiologiquement*, par :

une transparence accrue des os et une décalcification manifeste.

*Anatomiquement* : une disparition du soutien calcaire, la persistance du tissu ostéoïde.

*Au point de vue bilan calcique* :

la calcémie est variable. Généralement, on la voit abaissée;

les excrétions sont augmentées, surtout par la voie urinaire;

le bilan est négatif.

En somme, sous une influence mal précisée, souvent à la suite de la grossesse, il se forme un appel aux réserves et une fonte de ces réserves, une décalcification squelettique.

Le calcium qui provient du tissu osseux séjourne peu dans le sang et doit se rendre en un point où il en est un besoin urgent. D'autre part, les reins paraissent jouir d'une perméabilité exagérée pour les sels calciques.

L'apport est insuffisant pour compenser ces pertes.

### Dans l'ostéose parathyroïdienne.

Elle est caractérisée :

*Cliniquement*, par :

des fractures spontanées;

des tuméfactions osseuses déterminant une hypertrophie apparente;

des douleurs osseuses;

des incurvations et tassements osseux.

*Radiologiquement* : Une décalcification irrégulière par plages, formant des images géodiques et déterminant un

aspect nuageux du crâne. Il y a par endroits un processus reconstitutif.

*Anatomiquement* : Existence de kystes osseux et de fibrose médullaire.

*Au point de vue calcique* :

- hypercalcémie;
- hypercalciurie;
- hypercalcie fécale.

Souvent, coexistence d'un adénome parathyroïdien.

En même temps, on trouve :

- des signes urinaires, traduisant une lithiase;
- des signes musculaires, hypotonie et hypoexcitabilité;
- des signes gastriques, lithiase gastrique;
- des signes cardiaques, tachycardie et palpitations.

Nous sommes ici en présence d'une affection où coexistent un adénome parathyroïdien, de l'hypercalcémie, une hyperélimination calcique et un processus de calcification hétérotopique.

Selon les théories communément admises, il y a une mobilisation calcique à la suite de la sécrétion de l'adénome, une décalcification osseuse se produisant de façon irrégulière, le calcium enlevé passe dans le sang, et du fait de cette quantité trop forte, il y a une élimination supérieure à la normale. Du fait du passage dans le sang de cette trop importante quantité de calcium, les tissus qui forment un lieu d'appel pour les sels calciques les retiennent et se calcifient.

L'action de cette trop grande quantité de calcium entraîne une inhibition de l'activité neuro-musculaire et de l'activité du vague.

Ainsi, voilà trois affections caractérisées par un trouble du métabolisme calcique essentiellement différentes.

Dans la première, il n'y a pas d'utilisation du calcium; il s'élimine sans remplir son rôle de formation et les troubles portent l'empreinte de ce déficit calcaire.

Dans la seconde, il y a un appel excessif de calcium et une perte excessive pour une raison mal déterminée; les réserves fondent, mais la perte est telle que la calcémie demeure bien au-dessus de la normale.

Dans la troisième, il y a une décalcification sous l'influence d'une hypersécrétion parathyroïdienne, surcharge calcique, parce qu'il n'y a pas appel, une partie s'élimine, mais en quantité insuffisante; pour corriger l'hypercalcémie, il y a stagnation de ce calcium et des troubles déterminés par sa présence trop importante.

### *Troubles du métabolisme calcique dans diverses affections.*

#### DANS LES MALADIES DES ARTICULATIONS.

Dans les arthrites inflammatoires aiguës ou chroniques, les arthroses, les arthrites traumatiques, les cas de spondylose rhizomélique, la goutte chronique, il ne paraît pas exister de troubles du métabolisme calcique.

Mais il n'en est plus de même dans la polyarthrite ankylosante et le rhumatisme déformant.

Ce point, qui a suscité de nombreuses recherches, conduit à des déductions thérapeutiques sérieuses, reste encore dans un mystère profond et offre des contradictions flagrantes.

L'hypercalcémie très fréquente, l'augmentation de l'élimination urinaire et intestinale de calcium, semblent indiquer une origine parathyroïdienne-analogue à celle de l'ostéose parathyroïdienne.

#### DANS LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX.

A la suite de la découverte des troubles du métabolisme calcique dans la tétanie et quelques autres cas de spasmodophilie, nombre d'auteurs ont cherché les modifications du métabolisme calcique dans les affections nerveuses qui s'accompagnent d'un état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire.

*Dans l'épilepsie.* — Il ne paraît pas exister de modifica-

tions nettes du métabolisme, les bilans qui sont interprétés comme négatifs dans certains cas sont la plupart du temps normaux.

La calcémie ne varie certes pas dans la large mesure où certains auteurs ont prétendu la voir évoluer. Tout au plus peut-on dire avec Bigwood qu'il y a une diminution du calcium ionisé en rapport avec l'alcalose de la période pré-critique.

*Dans l'éclampsie.* — On a incrimé un bilan négatif en relation avec l'état de gestation de la malade en se servant de cet argument que, lors de la mort du fœtus et de l'arrêt de l'appel calcique, les crises cessent généralement.

Quant à la calcémie, malgré les opinions de certains auteurs qui l'ont trouvée extrêmement basse, il est probable qu'elle ne diminue pas dans des proportions importantes si elle varie.

On a encore, à la suite de Bigwood, accusé une diminution des ions calciques d'être le *primum movens* de cet état d'hyperexcitabilité nerveuse, alors qu'il n'y aurait pas de modifications de la calcémie globale.

*Dans les états psychiques, l'anxiété.* — L'hypocalcémie, que l'on a accusée, ne paraît pas constante.

*Dans la maladie de Parkinson.* — Il n'y aurait pas de modifications appréciables de la calcémie ni du bilan calcique.

#### DANS LES TROUBLES DU SYSTÈME VAGÔ-SYMPATHIQUE.

On n'a pas pu mettre en évidence des modifications nettes dans les états colloïdoclasiques, tels que l'asthme, les chocs anaphylactiques, l'urticaire, l'hypertension.

La calcémie reste dans les limites normales.

#### DANS LES AFFECTIONS DES ENDOCRINES AUTRES QUE LES PARATHYROÏDES.

Les nombreux dosages et les expériences tentées par une multitude d'auteurs à la recherche de l'influence des endo-

crines sur le métabolisme calcique aboutissent à des résultats extrêmement contradictoires. Il est difficile de tirer une idée nette de cette masse de documents.

*Pour la glande hypophyse.* — Il y aurait dans quelques cas d'acromégalie une hypocalcémie franche et une prédominance des réactions vagues de l'organisme.

*L'épiphyse.* — Elle tendrait à augmenter la calcémie.

*La rate.* — L'extrait de rate augmenterait la calcémie et les animaux dératés subiraient des pertes calciques plus fortes que normalement.

*Les surrénales.* — Deux résultats contradictoires s'opposent. Pour les uns, l'adrénaline et les extraits surrénaux augmenteraient la calcémie et feraient faire des gains de Ca à l'organisme. Pour les autres, ces produits seraient dépourvus de toute action calcifiante et, au contraire, augmenteraient les pertes calciques.

Il est difficile de tirer une conclusion de ces résultats extrêmement contradictoires; nous les enregistrons sans les interpréter.

*Les glandes génitales.* — La castration chez le mâle entraînerait, pour les uns, une diminution de la calcémie, et, pour d'autres auteurs, une augmentation.

Quant aux ovaires, l'existence d'un cycle menstruel du calcium n'est nullement démontrée. La castration détermine des variations de la calcémie tantôt dans le sens de l'augmentation et tantôt dans le sens de la diminution. La ménopause ne paraît pas déterminer de modifications plus accusées ni plus précises.

*La thyroïde.* — Les conclusions que l'on peut tirer avec Weill et Guillaumin ne nous permettent pas d'affirmer des variations du métabolisme ni de la calcémie dans tel ou tel sens au cours des états d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.

En résumé, à part les parathyroïdes, il ne paraît pas que les endocrines aient une influence quelconque sur le méta-

bolisme calcique ni sur la calcémie. Les résultats demandent à être revus de très près, mais il nous semble que les diverses méthodes, de dosages, les conditions variables d'expériences des différents auteurs, ne sont pas de nature à faciliter les déductions.

#### DANS LES MALADIES DES REINS.

Les auteurs s'accordent généralement pour signaler dans les néphrites chroniques de l'hypocalcémie, qui serait sous la dépendance de la diminution des protéines dans le sang et sous l'influence des états d'acidose souvent concomitants.

Les bilans calciques n'ont pas été étudiés.

#### DANS LES MALADIES DU TUBE DIGESTIF.

Les vomissements répétés ou incoercibles entraînent souvent un bilan calcique négatif par diminution et parfois suppression des apports.

Mais la calcémie ne subit pas de variations au moins tant que la maladie n'est pas arrivée au stade de cachexie, auquel cas elle diminue.

Les diarrhées et les entérites déterminent, d'après Loeper, un bilan négatif, la quantité de calcium que l'on trouve dans les selles est souvent supérieure à celle qui a été ingérée. Toutes les diarrhées sont susceptibles de décalcifier ainsi l'organisme.

Quant à la calcémie, elle n'est généralement pas diminuée, sauf dans certains cas relatés par Blum et Looft de diarrhées tuberculeuses. Dans les entérites aiguës, on n'observe pas en général d'hypocalcémie.

Les affections hépatiques peuvent déterminer un bilan calcique négatif, puisque nous avons vu que la bile est indispensable à l'absorption du calcium en présence des acides gras.

Mais la calcémie ne serait pas modifiée.

## MÉTABOLISME DANS LES AFFECTIONS CUTANÉES.

Il semble que dans les affections de la peau le métabolisme calcique ne soit pas perturbé à l'exception des chéloïdes et de la sclérodermie.

Dans les cicatrices chéloïdiennes la calcémie peut souvent se trouver augmentée et la teneur en Ca des tissus chéloïdiens est supérieure à la normale.

Dans les cas de sclérodermie il y a très fréquemment une hypercalcémie qui s'accompagne de précipitations calcaires dans les tissus. Parfois la parathyroïdectomie amène une diminution de cette calcémie, mais parfois on n'obtient aucun résultat. Il paraît régner en cette matière une obscurité absolue, car des résultats sont semblables au point de vue thérapeutique alors qu'obtenus par des moyens très différents. Nous ne tirerons pas de conclusions sinon pour constater la complexité de la question.

## LES MODIFICATIONS DU MÉTABOLISME CALCIQUE DANS LES MALADIES INFECTIEUSES ET DANS LA TUBERCULOSE.

Dans les maladies infectieuses aiguës, telles que la grippe, la pneumonie, les septicémies, les angines, la typhoïde, la lèpre, la calcémie est en général légèrement diminuée. Il paraît y avoir un besoin de sels calciques, car les sels que l'on injecte ne sont pas éliminés comme chez un individu normal; il y a rétention.

Mais ces considérations, relativement peu importantes, doivent céder le pas aux conclusions que nous pouvions tirer de l'étude du métabolisme calcique dans la tuberculose.

On sait que depuis les travaux de Ferrier et de Robin il est admis que le tuberculeux possède un bilan calcique négatif; que c'est en raison de ce bilan négatif qu'il est tuberculeux; que la décalcification de son organisme lui enlève des chances pour se défendre contre l'infection, et

qu'une thérapeutique s'impose : lui fournir les sels calciques dont il a un urgent besoin.

Ces conclusions classiques, en France, sont controversées à l'étranger, où on ne considère pas en général le tuberculeux comme ayant un bilan négatif, mais au contraire comme capable de faire des gains et de posséder un bilan positif.

Quelles sont les conclusions que nous pouvons tirer de l'étude impartiale des recherches sur cette question.

Une seule façon de procéder est logique : c'est l'utilisation de la méthode des bilans. Cette méthode a permis à Manoussakis de parvenir aux conclusions suivantes :

Un tuberculeux ne fait pas nécessairement des pertes de calcium, et l'on peut trouver chez lui des bilans positifs, mais il faut pour cela que l'apport soit considérablement plus important que le sujet sain, et malgré cette grande quantité supplémentaire il ne fait qu'un gain minime.

Il s'ensuit que si le tuberculeux est soumis à un régime normalement riche en calcium, non seulement il ne fera pas de gains, mais encore il y aura une perte calcique, et il ne pourra compenser cette perte que par un apport beaucoup plus élevé.

Dans la tuberculose, si on adopte ces conclusions, les échanges calciques sont profondément troublés, même si le bilan paraît positif.

L'incapacité de faire des réserves, même avec des apports importants, amène fatalement le tuberculeux à la décalcification, parce que le régime nécessaire pour constituer cet apport sera impossible à réaliser en pratique ou que le tuberculeux souffre de troubles gastro-intestinaux, qui restreignent ses possibilités d'absorption.

Quant à la calcémie dans la tuberculose, si certains auteurs ont trouvé une diminution dans toutes les formes, la majorité ne trouve de variations que dans les formes qui s'accompagnent de diarrhée.

A la fin de cette rapide revue générale sur le métabolisme

calcique dans les diverses maladies, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Les troubles des échanges calciques se voient surtout dans les maladies des os. Dans les autres affections, où on s'est obtenu à les chercher, ils ne sont pas évidents, et le sens dans lequel ils se font est variable selon les cas.

La calcémie marque le plus souvent une fixité remarquable, et il ne paraît pas que l'on puisse se baser sur son étude pour diagnostiquer les troubles du métabolisme calcique sans se munir des éléments plus sûrs que donne la méthode des bilans.

Mais, dans les lésions des parathyroïdes, les troubles du métabolisme calcique et de la calcémie sont absolument nets et constants.

Il est donc logique de conclure que les parathyroïdes règlent le métabolisme calcique.

Nous allons maintenant étudier cette régulation et tenter de comprendre le mode d'action des parathyroïdes.

---

## TROISIEME PARTIE

### LA REGULATION DU METABOLISME CALCIQUE

---

Lorsqu'on considère les résultats que nous venons de voir, on ne peut qu'être frappé par le fait que seules les lésions parathyroïdiennes impriment au métabolisme calcique et à la calcémie des modifications importantes.

Cependant, il est une autre affection dans laquelle le trouble calcique est extrêmement important, mais d'un tout autre ordre, nous voulons parler du rachitisme.

Voici comment peuvent être envisagés le métabolisme calcique et sa régulation :

A la suite de l'ingestion d'aliments renfermant les sels calcaires, il y a, selon les conditions normales, absorption de ces sels. Cette absorption dépend de plusieurs facteurs, sur lesquels nous ne reviendrons pas ici.

Mais que deviennent ces sels une fois dans l'organisme?

Ils se rendent aux organes pour le fonctionnement desquels ils sont indispensables. Mais, auparavant, ils se rendent aux os. Il y a pénétration progressive et fixation au niveau de certains tissus qui jouent le rôle de réservoir, sans quoi la calcémie augmenterait au moment des repas, et nous avons vu que cela n'était pas.

Au niveau des os, le calcium doit se précipiter suivant l'action de divers mécanismes déjà envisagés, et nous trouvons la preuve la plus évidente de cette précipitation chez l'enfant qui forme son squelette.

Mais nous avons vu, au moment où nous avons envisagé le rachitisme, que cette fonction primordiale de se préci-

piter peut ne pas se produire et qu'elle peut manquer à son rôle, surtout chez l'enfant où les troubles seront les plus sensibles, déterminant l'apparition de cette affection : le rachitisme. Bien qu'une quantité suffisante, dans les conditions optima, soit fournie à l'organisme, celui-ci se conduit comme s'il ne pouvait pas les utiliser, exactement comme lorsque les sels manquent dans la ration.

Les expériences de nombreux auteurs, trop longues pour être rapportées ici, ont montré que, toutes les autres conditions étant remplies au point de vue énergétique et fourniture calcique, le rachitisme est dû à l'absence d'un ou de plusieurs agents, et la fourniture de ces agents empêche son apparition ou le guérit lorsqu'il a commencé.

Mais quels sont ces agents antirachitiques? On a d'abord cru que les endocrines jouaient un rôle dans leur production et que leurs sécrétions contribuaient à la fixation du calcium. Les expériences de Mouriquand et de ses élèves ont montré que les endocrines n'ont, en général, aucun rôle, que leur administration n'améliore pas le rachitisme.

Deux thérapeutiques, ayant fait leurs preuves, sont restées en présence : l'huile de foie de morue et la lumière solaire. On constate, à la suite de leur administration, que les lésions diminuent, que la calcification des os se fait normalement et que le bilan devient franchement positif. En résumé, l'organisme se conduit comme il doit le faire dans les conditions normales, et l'ossification se poursuit régulièrement.

Mais quel est le lien entre les rayons solaires et l'huile de foie de morue? L'action des rayons solaires a été identifiée avec celle des rayons ultra-violets. Par une suite de travaux et de raisonnements, on a identifié le principe actif de l'huile de foie de morue avec l'ergostérol, et on a découvert qu'il n'était actif qu'autant qu'il était irradié par les rayons ultra-violets. Dans les corps qui renferment cet ergostérol et qui sont exposés aux radiations solaires, et par conséquent ultra-violettes, il acquiert des propriétés spéciales qui le rendent apte à guérir le rachitisme. C'est ainsi

que les corps qui renferment de l'ergostérol, les radiations solaires et ultra-violettes, ont la même action, et que les rayons ultra-violets agissent lorsqu'on soumet un rachitique à leur rayonnement, parce qu'ils irradient les stérols qui sont contenus dans la peau des individus et qu'ils les activent, comme cela se fait normalement chez tous les individus.

Quant au mécanisme intime de cette action, nous sommes réduits à des hypothèses.

Pour Marfan, l'ergostérol irradié est doué de propriétés anti-infectieuses qui s'exerceraient sur les cellules cartilagineuses et les aideraient à lutter contre l'infection.

Pour Schoen, il y aurait une action directe sur le système osseux, une modification de l'acidose qui, selon Blum et Delaville, serait le trouble fondamental du rachitisme, et il y aurait des modifications des colloïdes des os qui leur permettraient de se combiner plus aisément aux sels calciques.

Pour Duhem et Biancani, cette action s'exercerait par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. Les ultra-violets agiraient directement à la fois sur le vague et le sympathique : il y a une action trophique directe dépendant des neurones végétatifs quand ceux-ci mettent en jeu leur activité fonctionnelle spécifique sous l'action de l'excitation par le rayonnement que leur transmettent les fibres. Il y aurait également une diminution de l'acidose, la transformation du milieu dans le sens basique aide à la combinaison calciumprotéines. Enfin les radiations agiraient par une certaine action tonifiante directe.

Nous avons vu que, après la pénétration dans l'organisme, le calcium se fixe dans les os selon un rythme déterminé et une quantité fixe, l'excédent étant éliminé par les reins et l'intestin. Le calcium osseux représente alors la réserve dans laquelle puisera l'organisme selon ses besoins; le calcium se désintégrera de la substance albuminoïde qui lui sert de support. Mais cette désintégration ne peut avoir lieu que par l'action de la sécrétion parathyroïdienne.

Dans les conditions normales, les parathyroïdes sont

constamment influencées dans leur fonctionnement par une excitation partie d'un point quelconque de l'organisme et manifestant un besoin de calcium. Il y a sécrétion d'une quantité d'hormone proportionnelle à la mobilisation calcique à effectuer pour satisfaire les besoins. L'hormone entraîne une désintégration du calcium osseux. Par quel mécanisme? Est-ce, selon la théorie de Blum et Delaville, en provoquant un état d'acidose local qui solubilisera les sels calciques et entraînera leur séparation d'avec les protéines de l'os? Est-ce par tout autre mécanisme? Nous ne le savons pas.

Le Ca, qui est ainsi soustrait à l'os, passe dans le sang et s'en vient baigner les tissus ou plutôt il compense la diminution qu'a entraînée une action tissulaire quelconque; le taux de la calcémie est ainsi maintenu à un niveau constant.

Mais si la sécrétion parathyroïdienne est insuffisante, la désintégration du calcium au niveau des os ne se fera pas ou se fera dans une très faible mesure, comme l'élimination rénale et intestinale continuent et si l'alimentation ne peut en fournir une quantité suffisante ou si des troubles gastro-intestinaux empêchent une bonne absorption, la quantité de calcium diminuera dans le sang, il y aura hypocalcémie. La déficience de calcium se fera sentir sur toutes les fonctions pour lesquelles il est indispensable, et à ce moment se manifesteront les effets de la parathyroïdectomie.

Si l'extirpation a été incomplète, il restera une certaine quantité d'hormone capable d'effectuer la désintégration, certes moindre qu'à l'état normal, mais à laquelle l'organisme finira par s'habituer. La calcémie sera plus basse, mais il pourra, dans la suite, s'établir une certaine hypertrophie compensatrice.

Si, au moment de la crise d'hypocalcémie, on administre des sels calciques, l'organisme, qui est en état de famine calcaire les utilisera aussitôt, la calcémie remontera et les signes s'amenderont.

Mais si, au contraire, la quantité d'hormone augmente,

soit dans les conditions de la clinique humaine, par suite de la formation d'un adénome, soit expérimentalement par injections de parahormone ou par greffe parathyroïdienne, la désintégration est augmentée, il y a de larges plages de décalcification, marquées dans les termes ultimes par la présence de géodes.

Ce calcium, pris en excès dans les os, passera dans le sang et déterminera un état d'hypercalcémie sur lequel le rein tentera de jouer un rôle modérateur et régulateur, ainsi que l'intestin. Il y aura hyperélimination calcique. Mais la sécrétion parathyroïdienne est trop importante. Et, à ce moment, le calcium en excès dans le sang manifeste son action par des signes inverses de ceux que l'on trouve dans la tétanie, c'est-à-dire par de l'hypoexcitabilité neuro-musculaire et par de l'hypotonie.

Mais alors comment peut-on concevoir le rôle des autres endocrines, puisque l'on peut relever dans certaines de leurs affections des variations de la calcémie? Ne peut-on répondre du fait que ces variations soient inconstantes et surtout du fait qu'elles se produisent dans des sens différents, qu'elles agissent par l'intermédiaire des parathyroïdes; que ces variations, dans le sens de la réponse des parathyroïdes, se conçoivent si on invoque l'action des endocrines sur le système sympathique-parasympathique, qu'il suffira que l'un ou l'autre système prédomine pour que l'excitation soit transmise dans tel ou tel sens aux parathyroïdes.

Ce ne sont là que des hypothèses.

Existe-t-il un mécanisme régulateur des diverses formes physico-chimiques du calcium sanguin ?

Il est probable que oui, et la formule de Rona et Takahashi :

$$\text{Ca} : \frac{\text{K (II)}}{\text{CO}^3\text{H}}$$

nous montre que, dans les cas d'acidose, le nombre des ions calciques doit augmenter aux dépens de la teneur des protéines en calcium, puisque la combinaison protéine calcium se fait d'autant mieux que le Ph du milieu est plus éloigné

de 4,80, qui correspond au point auquel elles ne possèdent plus le pouvoir de se combiner.

Inversement, dans les cas d'alcalose, le nombre des ions Ca diminuerait, et au contraire la quantité de Ca colloïdal augmenterait. Est-ce ainsi qu'il faut chercher le mécanisme d'équilibre entre ces deux formes?

Il est certain que l'on a considéré, étant donné le rôle des ions Ca dans les fonctions du calcium, les états d'alcalose comme liés en particulier aux crises convulsives, et Bigwood s'est fait le champion de cette idée, que le trouble primitif n'est pas l'hypocalcémie ou la diminution éventuelle du calcium dans certaines maladies, mais un état d'alcalose qui inhibe la fonction du calcium en empêchant la dissociation ionique et la mise en liberté des agents de cette fonction.

Mais ce point fait encore l'objet de maintes discussions, et il est prématuré de tirer des conclusions.

---

## QUATRIEME PARTIE

### LA THERAPEUTIQUE CALCIQUE

---

Le calcium était employé depuis fort longtemps dans les diverses pharmacopées, et il était d'usage pour les anciens médecins de prescrire de la poudre d'yeux d'écrevisses ou de marbre, ou de coquilles d'œufs, dans le traitement des maladies consomptives, dans la grossesse et dans les troubles du développement des enfants.

A l'heure actuelle, le calcium est un des médicaments les plus employés, mais il ne faut le faire qu'avec discernement et dans les cas précis où il est nettement indiqué. C'est le but de ce chapitre de dégager des données précédentes les indications aussi nettes que possible de la thérapeutique calcique.

Nous ferons précéder ce chapitre de quelques considérations sur les diverses formes de calcium dans la pharmacologie sur ses voies d'administration, sur les commodités et inconvénients de ces voies.

#### *Notions sur la pharmacologie du calcium.*

Il est commode, pour se faire une idée des préparations calciques en thérapeutique, de les diviser en sels solubles et sels insolubles.

Parmi les sels solubles, nous trouvons : l'acétate et l'iode, relativement peu usités; le lactate, d'usage plus fréquent et surtout le chlorure de calcium. Le phosphate, acide de calcium, prend également place parmi les sels solubles.

Les sels insolubles comprennent les phosphates bi et tri-calcique et le carbonate de calcium ou craie préparée. Le glycérophosphate fréquemment employé est peu soluble dans l'eau.

Les conclusions que nous avons dégagées des expériences sur l'absorption des sels calciques nous indiquent que les préparations qui seront les plus profitables à l'organisme seront celles où les sels se trouveront sous une forme soluble et acide. Le chlorure remplit le mieux ces conditions.

Les modes d'administration du calcium sont variables. Les sels insolubles se prescrivent sous forme de cachets, paquets, granulés. Les sels solubles ne peuvent se fournir qu'en solution ou en potion édulcorée par un sirop. Il existe plusieurs formes spécialisées offrant une plus grande commodité d'administration. D'après Delore, il conviendrait, pour faciliter la dissociation ionique du calcium, de donner les solutions sous des dilutions aussi fortes que possible et de les fournir à des intervalles rapprochés.

Les sels solubles peuvent également s'administrer par la voie parentérale. Le chlorure de calcium, le plus employé, offre des inconvénients en injections sous-cutanées ou intramusculaires; il détermine des escarres très profondes et douloureuses dont la réparation est très longue. La voie intraveineuse est plus employée, mais il faut se garder de laisser pénétrer ne serait-ce qu'une goutte en dehors du vaisseau. Il se forme alors ces escarres.

Quelques incidents ne sont pas rares au cours des injections intraveineuses; le sujet se plaint généralement de ressentir une forte chaleur à la tête, une douleur au lieu de l'injection se propageant tout le long de la veine, un goût métallique dans la bouche. Mais ces incidents s'apaisent très rapidement.

L'introduction dans la thérapeutique du gluconate de calcium sous une forme spécialisée permet d'éviter les inconvénients de ces injections intramusculaires ou sous-cutanées.

Une autre méthode de traitement consiste dans l'électro-

lyse calcique. Elle part du principe de l'électrolyse ordinaire : un courant électrique passant entre deux électrodes, dont l'une est imbibée d'une solution calcique, déplace le calcium vers la cathode, et si les électrodes sont appliquées de part et d'autre d'une région du corps, le calcium ainsi mobilisé sera en partie retenu par les éléments anatomiques qu'il traversera. Cette méthode est employée surtout dans le traitement de certaines affections nerveuses, comme les hémiplegies, la maladie de Parkinson; mais il est évident qu'elle n'est pas à la portée de tout praticien.

En somme, il faut retenir de ce court exposé que les sels de calcium s'administrent surtout par la voie intraveineuse, que les sels les plus profitables sont les sels solubles dont le type est le chlorure de calcium.

### *Les indications du calcium en thérapeutique.*

Nous étudierons le calcium comme :

- médication sédative;
- médication reconstituante et recalciifiante;
- médication anticatarrhale;
- médication diurétique et antialbuminurique;
- médication antianaphylactique;
- médication cardiotonique;
- médication hémostatique;
- médication antiphlegmasique.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION SÉDATIVE.

Nous avons vu que la tétanie est causée par un manque de calcium dans les humeurs de l'organisme. Aussi, dès la cause trouvée, les auteurs ont-ils fourni les sels calciques sous une forme médicamenteuse. Par analogie avec la tétanie et en raison de l'action calmante du calcium sur l'irritation neuro-musculaire, on est arrivé à la même thérapeutique dans certains états, comme l'épilepsie, l'éclampsie,

la maladie de Parkinson, les convulsions essentielles de l'enfant, avec des résultats plus ou moins favorables.

*Dans la tétanie.* — Le calcium se présente comme le remède héroïque dans la tétanie de l'enfant et dans celle de l'adulte. Il paraît exercer son action par un double mécanisme : d'abord en remontant l'hypocalcémie qui est à la base des manifestations d'hyperexcitabilité neuro-musculaire, puis en exerçant son action sédative propre sur le système nerveux. Il est donc formellement indiqué.

Toutes les crises bénéficient de cette thérapeutique. Deux conditions sont nécessaires : donner le calcium dès le début de la crise et l'administrer à fortes doses, de 2 à 6 grammes chez l'enfant selon l'âge, et de 10 à 15 grammes par jour chez l'adulte.

Le sel le plus employé est le chlorure de calcium. L'administration se fait généralement chez l'enfant par la voie digestive sous forme de potion ou de solution à donner par gouttes. Chez l'adulte au contraire, et surtout dans les cas d'urgence, il ne faut pas hésiter à se servir de la voie intraveineuse.

Les effets de cette médication sont remarquables, et il est courant de voir céder les crises et les spasmes à la condition que l'on ait fourni une quantité suffisante. L'action est très rapide.

Il est important d'adjoindre à la médication calcique certains adjuvants de son action.

L'opothérapie parathyroïdienne est vivement à conseiller; elle renforce l'action des sels calciques et augmente la rapidité de leur action. On peut l'employer par plusieurs voies, la plus sûre est la voie intraveineuse, mais chez l'enfant elle offre plusieurs inconvénients, et c'est surtout par la voie sous-cutanée qu'elle est administrée. La voie digestive est considérablement plus infidèle dans son action.

L'administration d'acide phosphorique augmenterait pour certains auteurs la facilité d'absorption des sels calciques et, en acidifiant les humeurs, aiderait à la libération des ions.

L'administration de vitamine D et de quelques autres fixateurs du calcium est à tenter.

Enfin, à titre de médication symptomatique, les calmants du système nerveux, tels que le chloral et les bromures, sont toujours indiqués.

Dans les spasmes de la glotte, les tétanies gastriques ou bronchiques, les laryngites striduleuses, la médication calcique peut rendre des services au même titre que dans la tétanie franche, et la même médication adjuvante est à mettre en œuvre.

*Dans l'épilepsie.* — En se basant sur les quelques cas d'hypocalcémie et sur l'action des sels calciques dans les états d'hyperexcitabilité nerveuse, quelques auteurs, entre autres Parhon, ont fourni une médication calcique dans les crises d'épilepsie et en auraient tiré des résultats satisfaisants. Cette médication peut toujours être essayée associée au traitement classique de l'épilepsie.

*Dans l'éclampsie.* — En partant du même principe, il est légitime de fournir de la même façon des sels calciques, et en particulier du  $\text{CaCl}_2$  au cours des crises d'éclampsie, surtout en injections intraveineuses en association avec les autres thérapeutiques habituellement usitées en pareil cas. Il faut en même temps mettre en œuvre le traitement déchlorurant.

Dans la maladie de Parkinson et dans les séquelles d'hémiplégies, plusieurs auteurs ont employé, sur les instigations de Bourguignon, la voie transcérébrale par électrolyse. Les résultats en sont, en général, satisfaisants.

Dans les vomissements, surtout les vomissements gravidiques et les vomissements des tuberculeux, le calcium est usité à titre de médication sédatrice sous la forme d'injections intraveineuses et permet souvent, selon Rist et Ameuille, une disparition de ces symptômes et, partant, une amélioration du malade.

Dans les états anxieux, les psychoses hallucinatoires, les

résultats rapportés dans la thèse de Mlle Silhol sous l'influence combinée du calcium par la voie digestive et de la belladone sont remarquables et incitent à tenter cette médication.

Dans les états de déséquilibre vago-sympathique, Kylin a signalé des effets heureux dans certains cas d'asthme, de syndrome neurasthénique avec instabilité nerveuse. Il agirait favorablement dans les vagotonies pures en raison de son rôle sur le sympathique.

En résumé, comme médicament sédatif, le calcium est indiqué dans les cas qui se manifestent par une augmentation de l'excitabilité normale organique ou psychique. Selon l'urgence, la voie employée sera digestive ou vasculaire. L'indication formelle est représentée par la tétanie infantile.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION RECALCIFIANTE ET RECONSTITUANTE.

Nous étudierons sous ce titre la médication calcique dans les maladies des os et dans la calcification des lésions tuberculeuses.

*Dans les maladies des os.* — Dans les affections qui entraînent une décalcification du squelette, les sels de chaux sont indiqués. Mais il intervient la notion extrêmement importante de la fixation de ces sels, sans quoi la médication calcique ne sert à rien, et en plus de la fourniture calcaire il faut administrer les divers fixateurs.

*Dans le rachitisme.* — Lors de la découverte de la vitamine D et de son rôle dans la fixation calcique, de nombreux auteurs soutinrent que les sels de Ca n'avaient aucune raison dans la thérapeutique et que seuls comptaient les fixateurs. L'enfant, disaient-ils, en trouvait toujours une quantité suffisante dans son alimentation.

Mais nous avons vu que certains cas de rachitisme étaient causés justement, parce que l'alimentation contient une

quantité de sels calciques insuffisante, et qu'en tous les cas les troubles digestifs concomitants au rachitisme entravaient souvent l'absorption de calcium.

Il paraît donc juste, comme le recommandent de nombreux auteurs, entre autres Rhomer, Blechmann, Marfan, de ne pas oublier le traitement calcique et de fournir à l'enfant une ration suffisante en ce métal, non pas sous la forme comme il est usité trop souvent de sels insolubles, de phosphates tricalciques ou de glycérphosphate, mais sous une forme plus assimilable, le chlorure de Ca.

L'administration de faibles doses et par séries de traitement séparées par des intervalles réguliers est une condition de succès de la thérapeutique.

L'administration concomitante de phosphate, sous forme d'acide phosphorique, peut rendre des services, surtout puisque l'on sait que dans le rachitisme il y a une déficience calcique.

Mais l'administration des fixateurs est au moins aussi importante que celle des sels calciques, qu'on les emploie sous la forme d'huile de foie de morue, d'ergostérine spécialisée sous divers noms dans le commerce, sous la forme de rayons ultra-violets ou plus simplement en exposant le malade aux rayons solaires. Nous ne nous étendrons pas ici sur leur mode d'administration ni sur leur posologie.

*Dans l'ostéomalacie.* — Conséquence la plus souvent d'une grossesse ou d'une série de grossesses répétées qui augmentent les pertes de la femme sans lui laisser le temps de reconstituer ses réserves, l'ostéomalacie est une des indications de la thérapeutique calcique.

Il importe de fournir ce métal sous la forme la plus assimilable, comme d'ailleurs dans tous les cas.

Mais il ne faut pas oublier de fournir en même temps à l'organisme le moyen de fixer ces sels et d'en profiter. Les divers fixateurs que nous avons vus plus haut sont aussi indiqués que dans le rachitisme.

*Dans la maladie de Recklinghausen.* — La décalcification progressive du squelette indique de fournir des sels de chaux pour éviter, dans la mesure du possible, les accidents qui résultent d'une perte trop importante en Ca. Par exemple, les fractures spontanées.

Si l'hormone parathyroïdienne en quantité exagérée détermine cette affection, cette décalcification ne diminue pas; il faut cependant qu'elle ne s'exerce pas sur une quantité fixe, qu'elle tend à réduire à 0. Il faut soutenir la force de résistance des os et leur permettre de durer le plus longtemps possible. Mais pour cela il est nécessaire, ainsi que l'indiquent certains auteurs, comme le Professeur Delmas-Marsalet, de Bordeaux, de fournir en même temps des fixateurs de calcium qui permettent alors de faire des gains à côté des pertes que subit le squelette.

*Dans la tuberculose.* — A la suite des travaux de Robin et de Ferrier sur l'immunité des ouvriers exposés à absorber par diverses voies des sels de chaux et sur les pertes importantes de l'organisme en Ca au cours de la tuberculose déclarée, il a été indiqué de recalcifier à outrance l'organisme par tous les moyens et de l'empêcher de faire des pertes. De là tous les régimes sévères dont le plus connu est celui de Ferrier.

Plusieurs auteurs, à la suite de ces idées, sont tombés dans une opinion inverse, et nous voyons que Delore, par exemple, nie toute action du calcium sur la marche de la tuberculose et sur les processus de guérison des lésions.

Il est juste cependant de croire que si le calcium n'a pas un rôle direct et n'agit pas comme on le croyait d'une façon un peu simpliste en se portant au-devant du microbe et en le mettant pour ainsi dire dans une cage calcaire, il a un rôle tonifiant général et qu'il peut accroître les défenses de l'organisme.

Il nous paraît indiqué de fournir ce métal dans la tuberculose sans préjuger des mécanismes de son action.

Les préparations de sels insolubles que l'on donnait autrefois ne paraissent guère douées de pouvoir thérapeutique, étant donné, d'après les expériences de Manoussakis et de Mlle Schoen, que ces sels ne sont pas absorbés et qu'ils ne font faire à l'organisme aucun gain. Il ressort de leurs travaux que le sel le plus assimilable est  $\text{CaCl}_2$ .

Il faut fournir le chlorure de calcium par périodes à faibles doses, de 0 g. 40 à 0 g. 50 par jour pendant une quinzaine de jours, et faire subir une période de repos d'égale durée.

Les expériences de certains auteurs, telles que celles de Levaditi et Li-Yuan-Po, montrent, ainsi que l'on a eu l'occasion de le voir, que l'administration simultanée de fixateurs de Ca, sous la forme d'ergostérine irradiée, augmente la précipitation calcique au niveau des lésions. Il ne semble pas que l'organisme tire du fait de l'administration de l'ergostérine des inconvénients. Par conséquent, il peut être indiqué de fournir de ces corps en même temps que les préparations calciques.

On pourra donc, comme dans le rachitisme, se servir de l'ergostérol, des rayons ultra-violet, mais il faudra se méfier de ces derniers, car leur action peut donner un coup de fouet aux lésions et sont susceptibles de déclencher des phénomènes congestifs locaux.

D'ailleurs, on a remarqué de tout temps que la cure héliothérapique donnait les meilleurs résultats dans le traitement de la bacillose, et c'est peut-être par une action fixatrice du calcium que s'exerce son action.

Il est bon de fournir, contrairement aux opinions de Ferrier, des préparations acides, telles que l'acide phosphorique, qui aident à l'absorption du calcium dans le tube digestif.

Comme conclusion de ce rôle et de la thérapeutique récalcifiante on peut dire que, dans les maladies osseuses, il est indiqué de fournir le calcium dans les cas de décalcification, à condition que l'on accompagne son administration de

celle des fixateurs, qui lui permettent de jouer un rôle dans les affections décalcifiantes et d'avoir une action réelle.

Dans la tuberculose, bien que l'on ne soit pas entièrement éclairé sur son mode d'action, les sels de chaux sont utiles pour activer la défense de l'organisme contre l'infection et pour tonifier d'une façon générale l'économie.

#### LA MÉDICATION CALCIQUE RÉCALCIFIANTE AU COURS DE LA GROSSESSE.

On sait que dans la gestation la femme se trouve, du fait du calcium qu'il lui faut fournir au fœtus, dans un état de décalcification parfois très prononcé. Lorsque l'alimentation ne peut lui fournir la quantité supplémentaire qui lui est nécessaire, l'adjonction de substances médicamenteuses devient indispensable. Mais encore ne faut-il agir qu'à bon escient.

Chez la femme saine et normale, placée dans de bonnes conditions d'hygiène et d'alimentation, chez laquelle les phénomènes d'assimilation et de désassimilation s'équilibrent, la médication calcique est généralement inutile, au moins dans la première moitié de la gestation. Mais il est bon de fournir ces sels à titre préventif pour éviter l'appauvrissement maternel en calcium. On donne alors, comme en règle générale, du chlorure de calcium à la dose de 0 g. 50 à 1 gramme par jour pendant quinze à vingt jours par mois.

Mais l'indication est plus pressante :

Chez les grandes multipares à grossesses et allaitements répétés, où il existe toujours un certain degré de décalcification.

Dans les décalcifications exagérées du squelette dont le terme ultime est l'ostéomalacie, mais qui présentent des formes frustes, douleurs osseuses ou périarticulaires, le relâchement douloureux des symphyses, la consolidation tardive des fractures.

Chez les femmes enceintes prédisposées à la tuberculose

Il faut alors prescrire le chlorure de calcium à la dose minima de 1 gramme par jour, et d'une façon prolongée. Il faut aussi ajouter une alimentation opportune.

Chez les femmes qui allaitent, l'alimentation riche en calcium et une cure de sels calciques sont à recommander.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION ANTICATARRHALE.

Il est classique, depuis les travaux de Loeper, de prescrire les sels de calcium dans les diarrhées et les entérites.

Cette action, que l'on suppose au calcium, dépend de plusieurs mécanismes : diminution de l'hypermotricité intestinale en raison du rôle sédatif du Ca sur les muscles lisses ; action inhibitrice sur l'hypersécrétion intestinale comme sur d'autres cas d'hypersécrétion, ainsi que le montrent les travaux de Lake dans les rhinorrhées, l'hypersécrétion trachéo-bronchique, dans la pneumonie et la coqueluche, d'après Desesquelles.

L'administration du calcium est, de plus, indispensable dans les entérites accompagnées de diarrhée en raison de la perte calcique chez les entéritiques, perte qui peut conduire à des phénomènes de décalcification surtout marqués chez les jeunes sujets.

Pour Blum et Looft, la recalcification est nécessaire pour empêcher la perte exagérée de NaCl, à raison de la diminution de Ca, le Na tend à diminuer pour maintenir le rapport Ca/Na à un niveau constant. Il diminue principalement par cette hypersécrétion intestinale.

Enfin il faut administrer le Ca en raison de l'action antitoxique et préservatrice pour les cellules attribuée au calcium.

Il est nécessaire de fournir le calcium à l'organisme sous la même forme que nous avons énoncée jusqu'ici, c'est-à-dire sous forme soluble.

Toutes les sortes de diarrhées sont justiciables de cette thérapeutique, que ce soit une diarrhée ordinaire, une pous-

sée aiguë de colite au cours d'un état chronique, une diarrhée dysentérique à bacille de Shiga, une diarrhée tuberculeuse, même dans les cas les plus tenaces; les diarrhées toxiques, en particulier par intolérance au cyanure de mercure.

Naturellement, la voie d'entrée ne peut pas être la voie digestive. Le Ca médicamenteux que l'on fournirait ne serait pas absorbé. Il faut administrer le sel en injections intra-veineuses. La dose injectée doit être assez faible pour éviter les effets laxatifs ou même purgatifs du calcium donné à hautes doses. S'il s'agit de combattre une diarrhée mercurielle, on peut associer, d'après Aymes et Raybaud, dans la même préparation le mercure et le calcium.

Les effets du traitement sont, en général, absolument satisfaisants, et ils manifestent une amélioration appréciable, même dans les cas qui sont les plus tenaces.

Naturellement, il faut se garder de fournir en même temps une alimentation ou une médication susceptibles d'augmenter l'irritation intestinale.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION DIURÉTIQUE.

Depuis les travaux de Porges et Pribran, Bonamour, Imbert et Levin et en dernier lieu de Blum et de son école, les effets diurétiques du calcium sont unanimement admis. Ainsi qu'il a été précédemment vu, les raisons de cette action ne sont pas précisées, le fait est là que des cas très nombreux d'œdèmes hydropiques, d'anasarque, ont vu fondre l'hydratation excessive du sujet à la suite de l'administration longue et à doses fortes de  $\text{CaCl}_2$ . La diurèse augmente, le taux des chlorures urinaires s'élève, et l'excrétion uréique devient plus importante.

Il est indiqué d'administrer les sels de calcium dans les cas où le rein a encore conservé une certaine perméabilité. Les résultats sont d'autant meilleurs que les lésions sont moins avancées. L'indication type est réalisée dans la néphrite œdémateuse simple où la rétention chlorurée existe

à son maximum par suite de l'imperméabilité du rein à NaCl sans lésion cardiaque ni sclérose rénale trop avancée.

Mais la contre-indication est formelle dans les néphrites aiguës, surtout les néphrites qui sont graves d'emblée; dans les néphrites qui surviennent chez les tuberculeux, dans les néphrites chroniques anciennes s'accompagnant d'asystolie et d'albuminurie massive.

L'action est rapide, la diurèse augmente considérablement dès le début du traitement. Les œdèmes diminuent de façon très apparente, les épanchements dans les séreuses dont la disparition est due en partie à l'action diurétique des sels calciques est hâtée et le poids total du corps, qui est augmenté par la rétention aqueuse, diminue.

L'administration de ces sels calciques doit s'accompagner de certaines précautions. Les doses doivent être fortes, et il est préférable de fournir le sel par la voie digestive.

Il faut, pendant le temps du traitement, soumettre le sujet au régime déchloruré le plus strict.

L'administration du  $\text{CaCl}_2$  se poursuivra pendant une quinzaine de jours. On cessera pendant dix à douze jours et on reprendra pendant la même période que précédemment.

Il est utile, pour exciter la sécrétion rénale, de donner en même temps de la théobromine à la dose de 0 g. 50 à 1 gramme par jour.

Mais le chlorure de calcium ne possède pas le monopole de cette action diurétique. Les travaux de Garoféano et Labin établissent que le lactate aurait une action équivalente sinon supérieure à  $\text{CaCl}_2$  dans le traitement des néphrites hydro-pigènes. La diurèse s'établit très rapidement dès le premier jour. L'élimination de NaCl est même très supérieure à celle que donne  $\text{CaCl}_2$ , mais il est à remarquer que les autres corps, comme l'urée, ne s'évacuent pas sous l'action du lactate.

L'action du lactate, si énergique dans les néphrites hydro-pigènes, où la perméabilité rénale est réduite, semble nulle dans les épanchements pleuraux ou péritonéaux, où la per-

méabilité rénale est intacte. On admet généralement que, outre le déplacement des ions Na, le lactate possède une action directe sur l'épithélium rénal.

#### L'ACTION ANTIALBUMINURIQUE.

Dans les albuminuries fonctionnelles intermittentes (orthostatiques, digestives et cycliques), Wright et Ross ont prescrit le chlorure de calcium depuis déjà fort longtemps.

Le mécanisme de cette action, comme on l'a vu, est loin d'être éclairci, et les explications sont nombreuses. Quoi qu'il en soit, la thérapeutique de ces albuminuries a gagné à l'introduction de  $\text{CaCl}_2$  dans l'organisme, et on voit souvent ces albuminuries si fréquentes chez l'enfant et l'adolescent diminuer, mais il est rare qu'elles disparaissent complètement.

Ce traitement doit commencer par de faibles doses, de 0 g. 50 à 1 gramme, et augmenter ensuite jusqu'à 2 ou 3 grammes, persister pendant une quinzaine de jours, subir une interruption de quinze jours, et reprise du traitement comme précédemment.

D'après Lereboullet, le premier médicament de ces albuminuries est, sans contestation possible, le  $\text{CaCl}_2$ .

Dans toutes les autres albuminuries qui suivent les néphrites, le calcium diminue l'albumine, que ce soit dans les néphrites scarlatineuses, même à la période aiguë, comme l'a relaté Kuchemneiter, ou dans une néphrite *a frigore* très grave, comme pour Bourdon, ou dans les néphrites chroniques albumineuses simples, l'usage du  $\text{CaCl}_2$  à la dose de 1 gramme à 1 g. 50 par jour entraîne une diminution très rapide de l'albumine.

Certains cas sont toutefois réfractaires au traitement. Ils sont très rares. Mais la règle n'est pas qu'une albuminurie soit augmentée par le traitement calcique.

Les néphrites de guerre, si fréquentes en Allemagne, ont remarquablement bénéficié de ce traitement, mais à des doses

infiniment plus fortes. Hulse donnait de 44 à 48 grammes de  $\text{CaCl}_2$  par jour; Schultz administrait 40 grammes.

Les sels les plus employés en cette thérapeutique sont le chlorure et le lactate, qui donne de très bons résultats, et parfois l'iodure.

Violle et Dufourt ont remarqué que, dans les cas d'hyperuricémie, l'élimination de l'acide urique est hâtée par l'administration de calcium sous la forme d'eaux minérales ou de chlorure. Ils attribuent cette action à la plus grande facilité avec laquelle s'éliminent les composés uriques calciques, alors que les composés uriques seuls sont difficilement éliminés.

Ils conseillent de donner, dans les cas de goutte et d'hyperuricémie chronique, de temps à autre des sels de calcium et de faire faire des cures de ces sels.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION ANTIANAPHYLACTIQUE.

Le calcium, dans les accidents anaphylactiques, jouit d'un pouvoir considérable.

*Dans les accidents sériques.* — La méthode a été imaginée par Wright, son étude a été poursuivie par Netter, Gewin, Comby et Ramond. Ces auteurs ont émis des opinions différentes; mais, quelle que soit la théorie que l'on admette, les résultats sont remarquables et constants.

Les statistiques de Netter à Paris et de Gewin à Amsterdam montrent que la quantité des accidents sériques a diminué dans une très forte proportion chez les enfants que l'on traite systématiquement d'une façon préventive par  $\text{CaCl}_2$  dès l'injection de sérum antidiphtérique ou antitétanique.

Le traitement préventif consiste à donner du chlorure de calcium en potion pendant dix jours après l'injection. Besredka et Daniélopou commencent l'administration de calcium avant l'injection susceptible de déterminer les accidents afin de diminuer l'amphotonie du système neurovégétatif. La première dose est de 1 gramme, et elle doit être

renouvelée deux ou trois fois dans la journée, que l'injection soit la première ou qu'elle ait été précédée de quelques autres.

A titre curatif, le chlorure de calcium donne des résultats semblables et fait rapidement disparaître les érythèmes, les œdèmes, les prurits, l'urticaire et les arthralgies.

L'administration curative se fait par voie digestive ou intraveineuse.

Les accidents cessent le plus souvent de façon brusque et ne reparaissent plus.

Il est possible que, dans ces cas, le calcium agisse à la façon de l'adrénaline et en raison de son rôle sympathicotrope.

*Dans les états colloïdoclasiques.* — Dans ce cadre très vaste, où l'on range des phénomènes essentiellement disparates, comme l'asthme, l'urticaire, l'eczéma, le rhume des foins, la migraine, certains prurits dont la cause paraît très différente,  $\text{CaCl}_2$  a une action sédative sur tous les phénomènes, quelle que soit leur cause apparente.

Les phénomènes subjectifs sont très rapidement apaisés. Mais Savill remarque seulement que le traitement doit être assez long dans certains cas.

La posologie et le mode d'administration sont les mêmes que dans le traitement des accidents sériques.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION CARDIOTONIQUE.

A la suite des expériences qui ont montré le rôle du calcium dans le fonctionnement cardiaque, certains auteurs ont conçu l'idée de donner des sels de calcium dans le traitement des asystolies.

Cette médication entraîne des succès remarquables au point de vue de la reprise des contractions cardiaques, de l'augmentation de leur énergie et de la régularisation de leur rythme. D'après Daniélopolu et Draganesco, ces effets cardiotoniques sont analogues à ceux de la digitale; il y a la même action sur le rythme, l'action diurétique est aussi importante que

celle de la digitale. Mais cette action n'est pas supérieure à celle de la digitale ou à celle des strophantines. Dans le cas où ces cardiotoniques échouent, le calcium n'est pas plus heureux. Cependant on remarque qu'un traitement commencé par la digitale, parvenu au moment où la digitale ne peut plus exercer son action et où on est obligé de la suspendre, se voit renforcé à ce moment par les injections intraveineuses de chlorure de calcium.

Mais de trop grosses doses de calcium par la voie intraveineuse peuvent mener une coagulabilité excessive du sang, ce qui serait susceptible de provoquer des embolies, favorisées par les petits caillots que contient le cœur droit asystolique.

Les causes d'insuccès du calcium sont les mêmes que pour la digitale.

D'après Loewi, le calcium serait le seul cardiotonique, la digitale ne ferait que sensibiliser le cœur au calcium.

On s'est demandé si on ne pouvait substituer entièrement le calcium aux autres cardiotoniques. En pratique, cela est impossible, parce qu'il faut agir uniquement par injections intraveineuses, de réalisation parfois délicate, et parce que l'action du Ca serait à la fois plus brutale et plus transitoire que celle de la digitale.

En pratique, il faudrait commencer le traitement par la digitale ou la strophantine et associer  $\text{CaCl}_2$  au même moment, ou l'employer dans les moments où on ne peut plus donner la digitale.

Marchal utilise le  $\text{CaCl}_2$  dans les myocardies; Galuppi, dans les périodes de dilatation cardiaque.

Dans les cas d'extrasystoles, Petzetakis donne de 1 gramme à 1 g. 50 de la solution de  $\text{CaCl}_2$  à 40 p. 100 en injections intraveineuses; il y a disparition quelle que soit la cause des extrasystoles, qu'elles soient produites par une irritabilité du système nerveux ou par une lésion mitrale ou par une insuffisance cardiaque.

Les crises de tachycardie bénéficient d'une amélioration définitive, ou au moins de longue durée, alors que la digitale ou l'ouabaïne ne donnent que des résultats partiels.

Dans l'arythmie complète avec tachycardie, alors que les autres médicaments ne donnent que des résultats nuls, le Ca fournit un rythme régulier et ralenti.

Mais dans les œdèmes cardiaques, Blum ne trouve pas d'amélioration ni de fonte de ces œdèmes. Il conviendrait, dans ce cas, d'utiliser simultanément la digitale et le calcium pour agir sur le cœur et la théobromine pour libérer le rein.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION HÉMOSTATIQUE.

On sait l'importance du calcium dans la coagulation du sang. Cette idée a fourni une ligne de traitement dans le traitement des hémorragies.

Dans les hémorragies banales, à la suite d'accident, par exemple.

Dans les hémoptysies des tuberculeux, plusieurs auteurs, comme Rist et Ameuille, ont employé le  $\text{CaCl}_2$  en injections intraveineuses. Les résultats sont, en général, excellents et entraînent une sédation rapide de l'hémorragie.

Dans les hémorragies digestives, il est classique de donner en même temps que de la glace sur le ventre et des lavements chauds des potions au  $\text{CaCl}_2$ . Les doses doivent être assez fortes, que ce soit dans les cas de rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, dans les ulcères ou les cancers, dans les maladies hémorragipares qui retentissent sur l'intestin. Localement, d'après Blum, il y a favorisation de la formation d'un caillot qui obture le vaisseau qui saigne. D'une façon générale, la coagulation de la masse totale du sang est augmentée. Dans le melæna du nouveau-né, Weill-Hallé, Boulanger-Petit, Nobécourt et Maillet recommandent l'administration de  $\text{CaCl}_2$  en potion.

Les hémorragies de la formation à la période de l'adolescence sont heureusement influencées par cette thérapeutique.

Les hémorragies de la vie génitale de la femme sont passibles de l'introduction de  $\text{CaCl}_2$ ; selon l'intensité de

l'hémorragie, la voie d'introduction différera. Guillemin signale les bénéfices que l'on peut retirer dans les hémorragies de la ménopause concurremment avec l'administration d'hamamélis.

Les hémorragies urinaires sont passibles de cette thérapeutique. Que ce soit dans les néphrites hémorragiques, les accès hémoglobinuriques, la fièvre bilieuse hémoglobinurique, les hémorragies des voies urinaires, d'origine urétrale ou prostatique, vésicale, rénale et l'hémospérmié.

Les hémorragies de la délivrance et des avortements sont diminuées par cette méthode.

Les hémorragies postopératoires sont diminuées, surtout pour les interventions qui portent sur le larynx, le pharynx, les amygdales et les adénoïdes. Le traitement consiste à administrer pendant cinq jours et cinq jours après l'intervention de 1 à 2 grammes par jour de  $\text{CaCl}_2$  en potion.

*Dans les maladies du sang.* — Bien que dans la plupart des cas on ne trouve pas de troubles de la quantité de Ca et que la pathogénie incrimine toutes sortes d'autres constituants de la coagulation, il est cependant classique de fournir des sels de calcium dans l'hémophilie en injections intraveineuses, dans le purpura et dans l'hémogénie.

Mais, dans tous ces cas, il faut joindre au traitement calcique les autres traitements des hémorragies, c'est-à-dire l'administration de sérum de cheval sous la forme d'hémostyl ou d'anthéma, la gélatine, les injections de peptones, etc.

#### LE CALCIUM COMME MÉDICATION ANTIPHLOGISTIQUE.

L'action paraît s'exercer surtout sur les manifestations oedémateuses des inflammations.

Pour Whright, le calcium empêcherait ce qu'il appelle les hémorragies sériques, c'est-à-dire les épanchements de sérosité qui constituent l'oedème par action sur la coagulation de cette sérosité au sortir des capillaires.

Pour Chiari et Janekke, les sels de calcium détermineraient

une imperméabilité des parois des capillaires sanguins et lymphatiques; une sorte de constriction qui s'opposerait à l'issue du plasma et des leucocytes réactionnels.

Pour Blum, l'exsudation inflammatoire est formée de  $H_2O$ ,  $NaCl$  et albumine.  $Ca$  déplace  $Na$ ., et par conséquent l'eau, et empêche la formation d'exsudat et d'inflammation.

Les expériences montrent que l'ingestion ou l'injection de  $CaCl_2$  empêchent l'inflammation de la conjonctive du lapin produite par l'essence de moutarde; même lorsque celle-ci est déclarée, elle rétrograde.

En clinique, on voit que l'administration orale de  $CaCl_2$  permet une résorption rapide des épanchements, et en particulier des épanchements pleuraux, mais il est très certain que, dans ces conditions, l'action diurétique du calcium joue un rôle important.

D'après Métalnikoff, la force de résistance des cellules de l'organisme contre ces infections peut être augmentée par l'ingestion de certaines substances, et en particulier de sels calciques.

$CaCl_2$  exciterait aussi la phagocytose et la mobilisation des cellules de défense.

Cette action antiphlogistique s'exerce dans de nombreux cas : dans les infections pulmonaires aiguës, par exemple, la pneumonie, les congestions pulmonaires, les broncho-pneumonies grippales. Il s'y ajoute certaines influences du calcium, en particulier sur le cœur. Mais l'action antiphlogistique joue cependant un rôle certain, et ce qui le démontre, c'est que des infections localisées, comme l'épididymite à la suite des injections intraveineuses, voient la douleur apaisée et la sensation de tension diminuée, et que la guérison est hâtée.

Dans la pneumonie, de nombreux médecins en ont fait une méthode de traitement. Les injections intraveineuses se font au rythme de 2 à 3 par jour.

Dans les épanchements des séreuses, on donne de préférence le calcium par la bouche à doses fortes : 4 à 6 grammes par jour.



## CONCLUSIONS

---

I. — Le rôle du calcium dans l'organisme est indéniable, et ce métal est indispensable pour que s'accomplissent les phénomènes normaux de la vie. Il joue un rôle de premier plan dans l'excitabilité neuro-musculaire en raison de son action modératrice; il exerce une action antitoxique et protectrice sur la vie des cellules en contribuant à maintenir l'équilibre entre les divers électrolytes. Il exerce une action diastasique dans la coagulation du sang et du lait et dans l'activation des ferments. Enfin il remplit un rôle passif dans la formation du squelette.

II. — La source du calcium pour l'organisme se trouve dans les aliments usuels et dans l'eau de boisson. Le calcium est absorbé par le tube digestif et son absorption dépend de divers facteurs comme la solubilité du composé calcique proposé et l'acidité du tube intestinal.

III. — Son excrétion se fait par les reins et l'intestin, et cette excrétion varie selon la quantité qui a été réellement absorbée. L'importance réciproque de ces deux voies dépend de l'alimentation et varie dans certaines conditions pathologiques.

IV. — Dans le sang, le calcium se trouve sous forme d'ions, de composés diffusibles non ionisés et sous forme de protéinates. La calcémie est relativement fixe dans les conditions physiologiques; elle est en moyenne de 0 gr. 100 par litre de sérum.

V. — Dans les conditions physiologiques de la croissance, de la grossesse et de l'allaitement, les besoins de calcium sont augmentés et, faute d'une alimentation suffisante, le bilan devient négatif.

VI. — Dans les conditions pathologiques, on ne voit de variations des bilans calciques et de la calcémie que dans les affections qui intéressent les parathyroïdes. Il y a hypocalcémie si les lésions entraînant une déficience parathyroïdienne et, au contraire, une hypercalcémie, dans le cas de suractivité fonctionnelle. Le premier cas est représenté par la tétanie, et le second par le syndrome de l'hyperparathyroïdisme dont l'illustration la plus courante est l'ostéose parathyroïdienne.

VII. — Les troubles des autres appareils ne déterminent pas de modifications constantes et nettes de la calcémie ou du métabolisme calcique. Cependant, des variations peuvent parfois s'observer dans certaines affections osseuses, comme l'ostéomalacie ou articulaires, comme l'arthrite ankylosante.

VIII. — La régulation calcique se fait par l'intermédiaire des parathyroïdes. Elles agissent par leur sécrétion en déterminant une désintégration des sels calcaires de l'os. En cas d'absence de cette sécrétion, le sang ne peut plus maintenir son taux normal, et il éclate des troubles nerveux qui constituent la tétanie. En cas de sécrétion exagérée, il y a, au contraire, une élimination trop importante de calcium à partir des os et une décalcification causant de l'hypercalcémie, une hyperélimination calcique par la voie rénale et intestinale et des troubles nerveux et musculaires par suite de cette hypocalcémie.

IX. — Pour que l'ossification puisse se faire, il faut de toute nécessité un facteur de fixation dont l'absence constitue le rachitisme. Ce facteur est désigné sous le nom de vitamine D.

X. — Dans ces conditions, la thérapeutique calcique a de nombreuses indications. Il faut fournir les sels calciques sous une forme soluble et aisément absorbable.

La thérapeutique calcique est conseillée dans :

- les syndromes d'hyperexcitabilité musculaire ou psychique en raison de son rôle modérateur;
- les hémorragies et les maladies du sang;
- les accidents anaphylactiques en raison de son action sympathicotrope;
- les maladies osseuses, qu'elles se caractérisent par une décalcification ou par une insuffisance de fixation calcique, comme le rachitisme;
- les affections tuberculeuses à titre de tonique général.

VU, POUR LE DOYEN :

*L'Assesseur,*

J. GUYOT.

VU, BON A IMPRIMER :

*Le Président,*

P. MAURIAC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 12 décembre 1933.

*Le Recteur de l'Académie,*

A. TERRACHER.

---



## BIBLIOGRAPHIE

---

- ABUREL et ORNSTEIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 juill. 1930.  
— *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 oct. 1930.  
— *C. R. de la Soc.*, 23 nov. 1930.
- ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs.
- ACHARD et ORNSTEIN. — *C. R. de la Soc.*, 21 juin 1930.  
— *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 juill. 1930.  
— *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 oct. 1930.
- ACHARD et LÉVY. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juin 1931.
- ACKERMANN. — Vatéheboie Delo, 1930.
- ADDISON. — *Canadian Assoc. méd., Journ.*, juin 1928.
- ADAMESCIK et VAN BEZNACK. — *Klin. Wochenschr.*, nov. 1931.
- ALKAN. — *Deutsch. Med. Wochenschr.*, oct. 1931.
- ALQUIER et ASSELIN. — Acad. des sciences, 3 février 1930.
- ANCIAUX. — *Soc. belge de biol.*, 31 janv. 1931.
- ANTONELLI. — *Gaz. méd. du Sud-Ouest*, 1<sup>er</sup> juill. 1931.
- ARTHUS et PAGÈS. — La coagulation du sang.
- ARTHUS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 mai 1931.
- ARLOING et LANGERON. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 juill. 1926.
- ASK et UPMARK. — *Acta med. scandinav.*, déc. 1930.
- AUDIAT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juin 1931.
- ABELOUS, MOOG et SOULA. — Acad. des sciences, 10 juin 1930.
- BALLIN. — *Annals of surgery*, oct. 1932.
- BACKMANN et ÆDSTRÖM. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 mai 1923.
- BARR et BULGER. — *The Amer. Journ. of med. sciences*, avril 1930.
- BAUDOIN et LEWIS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 avril 1932.
- BACKMANN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 janv. 1924.  
— *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mai 1931.

- BOUCKAERT et RÉGNIER. — XX<sup>e</sup> Congrès de médecine de Liège.
- BARR. — *The Amer. Journ. of cancer*, nov. 1932.
- BERGSTROM. — *Acta med. scandinav.*, 1931.
- BERHEIM. — *The journ. of American med. Assoc.*, avril 1933.
- BIGWOOD. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1924.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 mai 1924.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 oct. 1923 et 3 janv. 1924.
- *C. R. de la Soc. belge de biol.*, 31 mai 1924.
- *Le Scalpel*, 28 avril 1932.
- *Bull. de la Soc. de chimie biol.*, 1930.
- BILLIGHEIMER. — *Klin. Wochenschr.*, 1922.
- BINET et BROCCQ. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 mars 1920.
- BINET et BLANCHETIÈRE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 juill. 1925.
- BINET et ROGER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juill. 1924.
- BOUCKAERT. — *C. R. de la Soc. de biol. belge*, 31 mars 1923.
- BIELD. — *Med. klin.*, févr. 1932.
- BLANCHETIÈRE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 févr. 1925.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 mai 1925.
- BLOCH et FRANKDATER. — Congrès de pédiatrie de Stockholm, 1931.
- BLINOFF. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1929.
- BLUM. — *C. R. de la Soc. de biol., de Strasbourg*, 9 déc. 1921.
- Soc. méd. des hôp. de Paris, 3 févr. 1922.
- Acad. des sciences, 24 oct. 1921.
- Soc. de méd. de Strasbourg, 9 déc. 1931.
- BLUM et DELAVILLE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 juin 1925.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1924.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 nov. 1924.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 janv. 1925.
- BLUM et AUBEL. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 9 déc. 1921.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 nov. 1921.
- BLUM et LOOFT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 avril 1924.
- BLUM et SCHWAB. — Soc. méd. des hôp. de Paris, 3 févr. 1922.
- BOCK. — *Amer. Journ. of physiol.*, oct. 1904.
- BONNAMOUR et IMBERT, JOURDAN. — *Lyon médical*, 12 janv. 1911.

- BOURGUIGNON. — *Journ. méd. franç.*, janv. 1932.
- BOURGUIGNON et HÉLIOPOULOS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 févr. 1931.
- BOURGUIGNON et SAINTON. — *C. R. de la Soc. biol.*, 2 mai 1931.
- BOURGUIGNON et TURPIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mars 1925.
- BOUCKAERT et BELLEHARDECH. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 avril 1924.
- BOUCKAERT et RÉGNIER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 févr. 1930.
- BOULANGER-PETIT. — *Concours médical*, 1931.
- BERCEANO. — *Romana médica*, 15 avril 1933.
- EOCK. — *Monats. für geburts. und gynakol.*, n° 79.
- BOEZ. — *C. R. de la Soc. de biol.*, Lille, 12 avril 1919.
- EORDET. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, juill. 1930.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 janv. 1926.
- BOGERT et Mc KITTRICK. — *Journ. of biol. chem.*, 1922.
- BOGERT et PLASS. — *Journ. of biol. chem.*, 1923.
- BELL et HICKS. — *Brit. med. Journ.*, 1929.
- BERGHEIM. — *Journ. of biol. chem.*, 1926.
- BAUER et AUB. — *Journ. of exper. med.*, 1929.
- BRAUN et STOYANOVA. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1924.
- BRULL. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1924.
- XX<sup>e</sup> Congrès de médecine de Liège, 1930.
- BUMM. — *Mittel. an den greuzg. der med. und chir.*, 3 oct. 1932.
- BURGESS. — *Brit. Journ. of dermat. and syphil.*, juin 1928.
- BRANNON et DRAGSTEDT. — *Journ. of laborat. and clin. med.*, mai 1928.
- BEEBE. — *The Amer. Journ. of physiol.*, oct. 1904.
- BUSQUET. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 mai 1922.
- BUSQUET et PACHON. — *Journ. de physiol. et de pathol., gén.*, 1909.
- BENEDICT. — *The Amer. Journ. of physiol.*, 1905.
- BARR et KARELITZ. — *The Journ. of Amer. med. Assoc.*, 9 nov. 1931.
- CAHANE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 mai 1928.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 déc. 1931.
- CAMP. — *The Journal of the Amer. med. Assoc.*, 3 déc. 1926.
- CANN et BANCART. — *Journ. of biol. chem.*, 13 avril 1922.

CASTEX et STEINGART. — XX<sup>e</sup> Congrès de Liège, 1930.

— *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 nov. 1925.

CAHANE et ORESTEANU. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 déc. 1929.

CARLIER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 déc. 1923.

CHABROL et HUGOÛNENCQ. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*,  
22 juin 1933.

CHEYNOT et QUINQUAUD. — *Acad. des sciences*, 11 juill. 1932.

CLAUDE et RAFFIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mai 1926.

CLOWES et FROSBIE. — *The Amer. Journ. of physiol.*, 1905.

COHEN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 mai 1926.

— *The brit. Journ. of surg.*, janv. 1933.

COLLES. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 févr. 1926.

COMEL. — *Archiv. dello instit. biochim. ital.*, déc. 1930.

COISSET et VIGNES. — *Soc. d'obst. et de gyn.*, 1926.

COSTE, LACAPÈRE et ORNSTEIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 févr.  
1931.

COSTE et LACAPÈRE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 févr. 1931.

COSMOVICI. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 janv. 1925.

CORYN. — *Journ. de chir. et Ann. de la Soc. belge de chir.*, déc.  
1932.

COLLIP. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1926.

COLLIP et CLARK. — *Journ. of biol. chem.*, 1925 et 1926.

COLLIP, CLARK et SCOTT. — *Journ. of biol. chem.*, 1925.

CLARK. — *Sc. proceed. of amer. soc. of biol.-chem.*, 1927.

CRAINICEANO. — *Romana medicala*, 1<sup>er</sup> sept. 1931.

CRUZ. — *Philipp. Islands med. Assoc.*, 1929.

DALSACE. — Thèse Paris, 1926.

DALSACE et GUILLAUMIN. — *Gynécologie et obstétrique*, 1927.

— *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 nov. 1925.

DANIÉLOPOLU et DRAGANESCO. — *Presse médicale*, 13 mai 1922.

DANIÉLOPOLU et MAXIM. — *Klin. Wochenschr.* juill. 1928.

DANIÉLOPOLU et CARNIOL. — *C. R. de la Soc. de biol. roumaine*,  
29 mai 1922.

DAUTREBANDE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 janv. 1926.

DE GELDERE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 févr. 1926.

DELPET et BEAUVY. — *Acad. de méd.*, 23 juin 1931.

- DELBET et BRETEAU. — Acad. de méd., 11 mars 1930.
- DORLINCOURT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 déc. 1927.
- DRAGSTEDT. — *Physiol. Reviews*, oct. 1927.
- *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 1922.
- DRAGSTEDT et SUDAN. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1926.
- DELITALA. — *Rassegna internat. di clin. e terapia*, 30 mai 1928.
- DELEZENNE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 déc. 1903, 18 nov. 1903, 1907.
- DELORE. — Thèse Lyon, 1926.
- Soc. méd. des hôp. de Lyon, 16 mai 1931.
- *Journ. de méd. de Lyon*, 5 juill. 1931.
- DESCAMPS. — *Soc. de gyn. et obst.*, 1926.
- DOURIS et PLESSIS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 déc. 1930.
- DORLINCOURT et GARROT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 déc. 1926.
- DOYON et GAUTIER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 mars 1909, 8 mai 1909 et 3 nov. 1909.
- DUFFOURT. — *Soc. de pédiat.* 13 mars 1932.
- DUHEM, BIANCANI et HUANT. — *Presse médicale*, 19 mars 1932.
- EHSTROM. — *Acta med. scandin.*, févr. 191.
- ETIENNE et DAUPLAY. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 janv. 1912.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, févr. 1931.
- ESSIG. — *Munch. med. Wochenschr.*, févr. 1931.
- FABRE. — *Soc. méd. clin. et pharm.*, Toulouse, juill. 1931.
- FABRIKANT et LEVALLE. — *Arch. des mal. de la nutrit.*, févr. 1932.
- FALKIEWICZ. — *Polska gazeta lekarska*, 17 mai 1931.
- FALLIK. — *Polsk gazeta lekaska*, 10 juill. 1932.
- FERRÈRE. — *Lyon chirurgical*, 11 déc. 1931.
- FONESA. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 janv. 1925.
- FAURE-BEAULIEU. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 28 mars 1930.
- FROUIN et GUILLAUME. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mai 1926.
- GAUDIER et PATOU. — *Soc. de chir. de Lille*, 13 juill. 1932.
- GARREY. — *Amer. Journ. of physiol.*, sept. 1905.
- GAY. — XIII<sup>e</sup> Congrès hydrologique de Lisbonne, 1930.
- GENGOUX. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 mai 1923.
- GERSCHMANN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 avril 1931.

- GERSTENBERGER. — II<sup>e</sup> Congrès de pédiatrie de Stockholm, 1931.
- GEORGIU et BOUCKAERT. — *C. R. de la Soc. belge de biol.*, 31 mars 1933.
- GIRODANO. — *Folia medica*, 15 mai 1931.
- GIRARD. — *Bull. gén. de thérapeut.*, mars 1930.
- GOLDWATF, PAINTER. — *The Amer. Journ. of physiol.*, 1905.
- GIVENS et ACEY. — *Journ. of. biol. chem.*, 1922.
- GOMEZ DA COSTA. — *C. R. de al Soc. de biol.*, 23 févr. 1926.
- GLEYS. — Quatre leçons sur les sécrétions internes.
- GAROFEOANO et LABIN. — *C. R. de la Soc. roumaine de biol.*, 25 avril 1903.
- GUILLAUMIN et VIGNES. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juill. 1928.
- GUILLAUMIN. — *Progrès médical*, 17 mars 1928.
- GRENBERG et GUNTHER. — *Arch. of intern. med.*, déc. 1932.
- GRENWALD. — *Journ. of biol. chem.*, 1922.
- GRIGAUT et ORNSTEIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 juin 1930.
- GRANT. — *Arch. of intern. med.*, t. XXX.
- GUTHRIE. — *The Amer. Journ. of physiol.*, sept. 1904.
- HAMILTON et ORRIARTY. — *The Amer. Journ. dis. of child.* sept. 1928.
- HANSMANN. — *The Amer. Journ. of Australia*, 20 déc. 1930.
- HARRIS. — *The Amer. Journ. of med. sciences*, 1931.
- HARVIER et LAFFITE. — *Soc. méd. des hôp.* 19 juin 1931.
- HAZARD. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 mai 1925.
- HESS et LEWIS. — *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1928.
- HENRIJEAN. — XX<sup>e</sup> Congrès de Liège, 1930.
- HESS. — *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1928.
- HEYSMANN. — II<sup>e</sup> Congrès de pédiatrie de Stockholm, 1931.
- HUGUENOT et FRIERS. — *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 1932.
- HOWLAND et MAROTT. — *Quart. Journ. of med.*, 1917.
- HOUCKE et WARENBOURG. — *Soc. méd.-clin. de Lille*, 1931.
- ICHOCK. — *La Gynécologie*, 1928.
- *Presse médicale*, 17 déc. 1927.
- ISCOVESCO. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 févr. 1907.
- IZOD BENNET. — *C. R. du Congrès d'Evian*, 1933.
- JANSEN. — *Deuts. arch. für klin. med.*, 1918.

JEANDELIZE. — Thèse Nancy, 1902.

JEANNIN. — Thèse Lyon, 1925, 1927.

JOHNSON et WILDER. — *The Amer. Journ. of the med. sciences*, 1931.

JOHNSON. — *The Amer. Journ. of the med. sciences*, 1932.

JONES. — *Journ. of biol. chem.*, 1921.

JUNG. — *Presse médicale*, 20 août 1930.

— *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 avril 1930.

JUNG et HAKKI. — *Gaz. des hôp.*, août 1931.

KAYSER. — *Munch. med. Wochenschr.*, 30 janv. 1931.

KAUFFMAN et COSLA. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 juin 1926.

KIELY. — *Amer. Journ. of med. Assoc.*, 1928

KERNE et AKAUSON. — *The Amer. Journ. of the med. sciences*, 1932.

KOERBLER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 févr. 1925.

KRAMER et HOWLAND. — *Journ. of biol. chem.*, 1920.

KRAMER et TISDALL. — *Journ. of biol. chem.*, 1921.

KRUMBAER. — *Physiol. Review*, 1926.

KUGESMAS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1924.

KUMMER. — *Presse médicale*, 27 oct. 1920.

KUMMER et MINKOFF. — *C. R. de la Soc. de biol. de Lyon*, 7 nov.  
1921.

KYLIN. — *Acta med. scandin.*, 1925.

LABBE et CHEVSKI. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juin 1926.

LABBE, NEPVEUX et BORLIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 avril 1932.

LA BARRE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mars 1930.

LA BARRE et ZHUNZ. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 mai 1924.

LÆMMER. — *Presse médicale*, 6 avril 1932.

LÆDERICH, BEAUCHÊNE. — *Soc. méd. des hôp.*, 15 avril 1932.

LAPORTE. — *Journ. méd. franç.* janv. 1932.

LAPIQUE et NATTAN-LARRIER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mars  
1926.

LAIGNÉE-LAVASTINE, MORTAS. — *Soc. méd. des hôp., de Paris*, janv.  
1927.

LANGERON et DESPLATS. — *Soc. méd. et anatomo-chir. de Lille*,  
25 oct. 1930.

LANGERON et PAGET. — XXI<sup>e</sup> Congrès de Liège, 1930.

LABBE et HEITZ. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 janv. 1926.

- LANGERON et PAGET. — *Soc. méd. des hôp.*, 27 juin 1932.
- LAMIAUD et PINAULT. — *Bulletin médical*, 13 août 1932.
- LECOQ et HUERRE. — *Soc. de thérapeut.*, 8 juin 1932.
- LECOQ et VILLEMIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 févr. 1932.
- LECOQ. — *Progrès médical*, 17 mars 1928.
- LELONG et EVEN. — *Journ. méd. franç.*, janv. 1932.
- *Soc. méd., des hôp.*, 17 déc. 1929.
- *Presse médicale*, 20 mars 1930.
- LERICHE et JUNG. — Réunion dermatologique de Strasbourg, 12 juill. 1931.
- *Soc. nation. de chir.*, 12 nov. 1930.
- *Soc. de méd. du Bas-Rhin*, 30 nov. 1929.
- *Gaz. des hôp.*, 13 mai 1931.
- *Lyon chirurgical*, juill. et août 1931.
- LEROY. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 févr. 1926.
- LERI, LAYANI. — *Soc. méd. des hôp.*, 24 nov. 1930.
- LESPARRE. — Thèse Bordeaux, 1931.
- LESNE et DUBOIS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 mai 1931.
- LESNE et TURPIN. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 févr. 1926.
- LESNE et VAGLIANO. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 juin 1924.
- LESTOCQUOY. — Thèse Paris, 1924.
- LESCŒUR et MOCQUET. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 nov. 1923.
- LEVADITI et LI-YUAN-PO. — *Presse médicale*, 17 déc. 1930 et 5 févr. 1930.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 juill. 1929.
- *Acad. de méd.*, 13 mai 1930.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 janv. 1931 et 9 mai 1931.
- LEVADITI et LÉPINE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 mai 1931.
- LETULLE. — *Presse médicale*, 24 mars 1909.
- LÉVY-SOLA et DALSACE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 janv. 1930.
- LÉVY. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 7 avril 1932.
- LÉVY-SOLAL et DALSACE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 mars 1927.
- LEWIS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 déc. 1929.
- LIÈVRE. — Thèse Paris.
- *Gaz. méd. franç.*, 1<sup>er</sup> août 1932.
- *Presse médicale*, 13 févr. 1932.
- *Paris médical*, 28 mai 1932.

- LIÈVRE et MULLER. — Soc. méd. des hôp., 9 oct. 1931.
- LOOFT. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 11 avril 1924.
- LOEB. — *Amer. Journ. of physiol.*, févr, et mars 1900.
- LOEPER — *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 et 23 juill. 1910.
- Leçons de pathologie digestive.
- *Presse médicale*, 1906.
- LOEPER et BECHAMPS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 mars 1910, 7 et 31 juill. 190.
- LOEPER et BECHAMPS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 et 31 juill. 1909, 19 mars 1910.
- LOEPER et LÆMMER. — *Progrès médical*, 17 mars 1928.
- LOEPER et GOURAUD. — *Presse médicale*, 4 nov. 1928.
- X<sup>e</sup> Congrès de médecine de Genève, 1908.
- LOEPER. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp., de Paris*, 22 juill. 1910.
- LOPEZ. — *Surg. gyn. and obst.* 1929.
- LINGLE. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1900.
- LOEWY et GRUNINGER. — *Zeits. für tubercul.*, 1931.
- LINDER et VADAS. — *The Lancet*, 21 nov. 1931.
- MACKAY et ROSE. — *The Lancet*, 5 déc. 1931.
- MALMEJAC. — *Gynécol. et obst.*, 6 déc. 1931.
- MALAMUD. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 avril 1932.
- MALFATI. — *Zentralbl. für gynakol.*, 24 oct. 1931.
- MALONEY et BLOOM. — *Arch. of dermat. and syphil.*, 1931.
- MARINESCO et PARHON. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 févr. 1930.
- MARFAN. — *Presse médicale*, 8 juin 1929.
- MAZOCO et BUSTOS, MURON. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 août 1921.
- MARFAN et DORLENCOURT. — *Le nourrisson*, sept. 1931.
- MATAVULJ. — *Soc. de biol.*, Belgrade, 30 juin 1927.
- MARTIN. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1904.
- MASON. — *Journ. of biol. chem.*, 1921.
- MATZ. — *Amer. Reviews of tubercul.*, 1925.
- MAXWELL. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1905.
- MATTHEWS. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1905.
- MATTHEWS. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1904.
- MAULE et DULAC. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juin 1926.

- MARQUIS. — *L'Obstétrique*, 1910.
- MATHIEU. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 mars 1921.
- MANOUSSAKIS. — Thèse Lyon, 1923.
- MAUREL. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 avril 1924.
- MAY et LELIÈVRE. — *Soc. méd. des hôp.*, 1931.
- MOURIQUAND. — *Presse médicale*, 18 févr. 1928.
- *Soc. méd. des hôp.*, de Lyon, 11 mars 1900,
- *C. R. de la Soc. de biol.*, Lyon, 4 juill. 1921.
- MOURIQUAND et LEULIER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 janv. 1925.
- *Arch. de méd. des enfants*, janv. 1933.
- *Lyon médical*, 13 déc. 1931.
- *Acad. de méd.*, 31 mai 1932.
- *Lyon médical*, 5 avril 1931.
- *Soc. méd. des hôp.*, de Lyon, 1931.
- *Lyon médical*, 15 mars 1932.
- *Acad. des sciences*, 14 mars 1932.
- MOURIQUAND et LEULIER. — *Lyon médical*, 18 oct. 1931.
- MOURIQUAND et WEILL. — *Soc. de méd. de Lyon*, 10 févr. 1932.
- MAUREL et MOURIQUAND. — *C. R. de la Soc. de biol. de Lyon*, 1921.
- MERKLEN. — *Soc. méd. des hôp.*, de Paris, 24 oct. 1922.
- MELAMBY. — *Journ. of physiol.*, 1908 et 1909.
- MOULONGUET. — *Soc. de chir.*, 2 déc. 191.
- MENDELEEF. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 mars et 1 mai 1924.
- MEYER. — *Biochem. Zeits.*, 1906.
- MORPURGO et FATTA. — *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, juin 1931.
- MOGUENA, ORGUYEN. — *Los progressos de la clinica*, 1931.
- MOREIRA. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 févr. 1925.
- MILHEIRO. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 juill. 1926.
- MERKLEN et TURPIN. — *Soc. de thérapeut.*, 9 oct. 1921.
- MOORE. — *Amer. Journ. of physiol.*, 1900.
- MOREL. — *Les parathyroïdes*.
- MORELLE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 juin 1930.
- MELANBY et PATISSON. — *Brit. med. Journ.*, 19 mars 1930.
- MOUZON. — *Presse médicale*, nov. 1907 et déc. 1908.
- MAC CALLUM et VÖETGLIN. — *Bull. John's Hopkins hospital*, 1908.
- *Journ. of experim. med.*, 1909.

- NÈGRE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 avril 1922.
- NETTER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 mars 13, 20 avril et 16 déc. 1907.
- NITZEREN et RUNCEANU. — *C. R. de la Soc. roumaine de biol.*, 7 juill. 1927.
- NELSON. — *Amer. Journ. of child. dis.*, oct. 1928.
- NOERVIG. — Réunion danoise de biologie, 30 juin 1921.
- NORDMAN et VEIL. — Soc. d'ophtalm. de Paris, 19 mars 1931.
- PAPILLAN et SICHET. — *C. R. de Soc. de biol.*, 22 oct. 1919, 28 mai 1926 et 5 mai 1928.
- PARHON et CAHANE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 juin 1924, 30 juin 1926, 28 mars 1930 et 19 déc. 1931.
- XXI<sup>e</sup> Congrès de médecine de Liège, 1930.
- PARHON et ORNSTEIN. — Soc. méd. des hôp., 2 mai 1930.
- PARHON et DEREVICI. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 févr. et 28 mars 1931.
- PARHON et GOLDSTEIN. — Réunion biologique de Bucarest, 21 janv. 1909.
- PARHON et DIMITRESCO. — Réunion biologique de Bucarest, 8 avril 1909.
- PARHON et WERNER. — Soc. roumaine de biol. 28 août 1923.
- PARHON et STEFANESCO. — Congrès de Liège, 1930.
- PETZETAKIS. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 juin et 26 juill. 1924.
- PÉLISSIER et VALTIS. — *C. R. de la Soc. biol.*, 5 juill. 1930.
- PLANTUREUX. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 et 15 févr. 1930.
- PAROULECK et SCHEINER. — XXI<sup>e</sup> Congrès de Liège, 1903.
- POTE et ROUSSEAU. — Soc. de pathol. comp., 9 juin 1931.
- PELLE. — Soc. méd. des hôp., de Paris, 1922.
- POLICARD et RAVAUT. — Soc. méd. des hôp. de Lyon, 1930.
- POLICARD et POPERT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 juin 1930.
- POLICARD et PILLET. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 janv. 1925.
- PEHU et MORIN. — *Revue franç. de pédiat.*, 1932.
- POPESCU et INOTESTI. — *C. R. de la Soc. de biol., roumaine*, 1925.
- PATON. — *Quart. Journ. of exper. physiol.*, 1918.
- RANSON. — *Acad. de méd.*, 23 févr. 1932.

- RATHERY et MOLLARET. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 14 mars 1930.
- REITER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1925.
- RENON. — *Soc. de thérapeut.*, 19 nov. 1907.
- REITZEL et STONES. — *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, oct. 1891.
- REDING et SLOSSE. — *Bruxelles médical*, 1<sup>er</sup> mars 1931.
- RHOMER et ALLIMANT. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 12 juill. 1923.
- RHOMER et WORINGER. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 12 juill. 1923.
- RHOMER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922.
- RICHTER-QUITTNER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1924.
- RIST et AMEUILLE, RAVINA. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1<sup>er</sup> juill. 1921.
- ROUILLARD. — *Presse médicale*, 26 sept. 1923.
- ROGER et BINET. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juill. 1924 et 17 oct. 1925.
- ROGER, BINET et VAGLINNO. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 mai et 5 juill. 1924.
- RIBADEAU-DUMAS et MATHIEU. — *Arch. de méd. des enf.*, févr. 1932.
- ROSENBECK. — *Arch. für gynakol.*, t. 145.
- ROMINGER et MEINER. — *Klin. Wochenschr.*, 18 juin 1931.
- ROUSSY et CHINAT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 févr. 1910.
- ROUQUES. — *Ann. de méd.* janv. 1932.
- RUPPEL. — *The Amer. Journ. of the med. sciences*, 1928.
- RONA et TAKAHASHI. — *Biochem. zeitschr.*, 1913.
- SAINTON. — *Le journal méd. franç.* janv. 1932.
- SAINTON et MILLET. — *Journ. méd. franç.*, janv. 1932.
- SAINTON et TURPIN. — *Ann. de méd.*, juin 1925.
- SABATTANI. — *Medicale Academie reale di Torino*, 1904.
- SALVESEN et LINDER. — *Journ. of biochem. chem.*, 1923.
- SANTY. — *Soc. chir. de Lyon*, 11 févr. 1932.
- SATANOWSKI. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 sept. et 2 oct. 1926.
- SAVIGNY. — *Paris médical*, 26 juill. 1830.
- SAVILL. — *The Lancet*, 1926.

- SCHRAUCK. — *Zeitschr. Klin. med.*, 1909.
- SERGET et BINET. — *Revue de pathol. comp.*, 20 janv. 1925.
- SEZARY et FAVORY. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*,  
7 mars 1930.
- SAVY et DELORE. — *Soc. méd. des hôp., de Lyon*, 1932.
- SERGET. — *Presse médicale*, 19 nov. 1910.
- SEARNO. — *Presse médicale*, 9 avril 1927.
- SIMONET et TANRET. — *Presse médicale*, 10 mars 1929.
- SCHOLTZ. — *Deuts. Archiv. für Klin. med.*, 1932.
- SCHULTZER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 août 1925.
- SCHWAB. — *Presse médicale*, 25 nov. 1931.
- SCHOEN. — Thèse Lyon, 1927.
- SHEARD et HIGGINS. — *The Journal of the Amer. med. Assoc.*, 8 déc  
1928.
- SHERMANN. — *Journ. of biol. chem.*, 1920.  
— *Chem. of food and nutrit.*
- SHERMANN et LEOD (Mc). — *Journ. of biol. chem.*, 1925.
- SCHULTZER. — *Acta med. scandin.*, 14 déc. 1932.
- SILHOL. — *Paris médical*, 5 sept. 1933.
- SIÉGLER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 nov. 1925.
- SIMONNET. — *Journ. méd. franç.*, janv. 1932.
- SILVIO DI CANDIO. — *Revue franç. d'endocrinol.*, 1931.
- SNAPPER. — *Ann. de méd.*, mars 1931.
- SNAPPER et BÖVE. — *Deuts. arch. für klin. med.*, 1931.
- SUCHER. — *Wien. klin. Wochenschr.*, avril 1931.
- SPIEGLER. — *Arch. für gynakol.*, 1928.
- STEWART et PERCIVAL. — *Physiol. Reviews*, juin 1928.
- STASSANO et BEAUFORT. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 nov. 1925.
- STERLING. — *Journ. of laborat. and clin. med.*, 1928.  
— *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1928.
- SELVHA. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 mars 1926.
- SHERMANN, GILLET. — *Journ. of biol. chem.*, 1918.
- SHERMANN et PERCIVAL. — *Quart. Journ. of med.*, 1928.
- STEINITZ. — *Klin. Wochenschr.*, 1928.
- TADDEI. — *Rassegna internat. di clin. e terapia*, 1933.
- TALBOT et DENIS. — *The Amer. Journ. of child. dis.*, 1921.

- TAVARRES. — *Munch. med. Wochenschr.*, 1932.
- TAYLOR et WILES. — *Brit. Journ. of surg.*, 1932.
- THATCHER. — *Edinburg med. Journ.*, 1931.
- THOMAS. — *Brit. med. Journ.*, 1928.
- TISSDALL. — *Journ. of biol. chem.*, 1922.
- TRANT et MACFATE. — *The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1931.
- TROISIER et WOLFF. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 mars 1922.
- TRIFON. — *Soc. de biol. roumaine*, 1929.
- TRENDELENBURG et GOEBEL. — *Arch. für exper. pathol. und pfarmacol.*, 1921.
- TRINCAO. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 mai 1931.
- TSCIEMBER. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 1924.
- TURRIER et ROBERT. — *Presse médicale*, 18 avril 1921.
- URECHIA et GROZE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 févr. 1930.
- URECHIA et POPOVICIU. — *Soc. roumaine de biol.*, 31 oct. 1927.
- VAN DER ECKART. — *C. R. de la Soc. belge de biol.*, 1921.
- VELLIZ et DESCHASEAUX. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 juill. 1930.
- VIGNES. — *Presse médicale*, 16 déc. 1931.
- *Concours médical*, 9 nov. 1932.
- *Progrès médical*, 24 mars 1928.
- *Revue odontologique*, sept. 1932.
- VIOLLE. — *Acad. de méd.*, 23 févr. 1933.
- VIOLLE et DUFOURT. — *Presse médicale*, 12 sept. 1931.
- WALDROP. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 déc. 1925.
- WEISS, MONGINO et BERTRAND. — *L'Union médicale du Canada*, janv. 1932.
- WELTI. — *Journ. de chir.*, nov. 1931.
- WEILL. — *Journ. des prat.*, 18 avril 1931.
- *La médecine*, mai 1924.
- *Revue de tuberculose*, juin 1924.
- WEILL et GUILLAUMIN. — *Journ. méd. franç.*, mars 1928.
- *Rev. de pathol. comp.*, 5 juill. 1923.
- *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 mars 1923.
- XXI<sup>e</sup> Congrès de médecine de Liège, 1930.
- WEILL et LANGLOIS. — *Soc. méd. des hôp.*, 12 déc. 1921.
- WEILL et WEISSMANN-NETTER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 mars 1923.

- WEILL et HALLE. — Soc. méd. des hôp. de Paris, 1922.
- WILDER. — *Endocrinology*, juin 1929.
- WEISSMANN-NETTER. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1924 et  
7 févt. 1925.
- WEISSENBAACH, BASCH. — *An. de méd.*, 1932.
- WRIGHT. — *The Lancet*, 19 sept. 1926.
- WORINGER (C.). — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 1924.
- WORINGER. — *C. R. de la Soc. de biol. de Strasbourg*, 27 avril  
1923.
- WODON. — *C. R. de la Soc. de biol. belge*, 1931.
- WATANABE. — *ourn. of biol. chem.*, 1918.
- WERNER. — Soc. de biol. roumaine, 1929.
- ZETHNER et FONCIN. — *Arch. de méd. des enfants*, 1<sup>er</sup> janv. 1924.
- ZONDECK. — *Die Elektrolytes*.
- ZUNZ et LA BARRE. — *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 mai 1924.





